



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial



Fabício Moreira Serra e Silva

**Avaliação Clínica e Histológica da Eficácia de Enxerto
Heterógeno Orgânico Bovino Associado à Proteína
Óssea Morfogenética de Embrião Bovino em Cirurgia de
Levantamento de Seio Maxilar**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica – Área de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais.

Piracicaba – SP
2005

Fabício Moreira Serra e Silva

**Avaliação Clínica e Histológica da Eficácia de Enxerto
Heterógeno Orgânico Bovino Associado à Proteína
Óssea Morfogenética de Embrião Bovino em Cirurgia de
Levantamento de Seio Maxilar**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica – Área de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais.

Orientador: Prof. Dr. Renato Mazzonetto

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luis Antonio Pugliesi Alves de Lima

Prof. Dr. José Ricardo de Albergaria Barbosa

Prof. Dr. Renato Mazzonetto

Piracicaba – SP
2005

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

Bibliotecário: Marilene Girello – CRB-8ª. / 6159

Si38a

Silva, Fabrício Moreira Serra e.

Avaliação clínica e histológica da eficácia de enxerto heterógeno orgânico bovino associado à proteína óssea morfogenética de embrião bovino em cirurgia de levantamento de seio maxilar. / Fabrício Moreira Serra e Silva. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2005.

Orientador: Renato Mazzonetto.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Ossos – Enxerto. 2. Implantes dentários. I. Mazzonetto, Renato. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(mg/fop)

Título em inglês: Clinical and histological evaluation of association of bovine bone and bovine osteoinductive proteins in sinus floor augmentation

Palavras-chave em inglês (*Keywords*): Bones – graft; Dental implants

Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais

Titulação: Mestre em Clínica Odontológica

Banca examinadora: Luis Antonio Pugliesi Alves de Lima; José Ricardo de Albergaria Barbosa; Renato Mazzonetto

Data da defesa: 18/02/2005

DEDICATÓRIA

A Deus, a essência do indispensável. Sem Ele nada seria possível.

Ao meu pai e amigo, Wagner. Meu exemplo de caráter, seriedade, honestidade e hombridade. Lembro sempre de seus ensinamentos e palavras.

À minha mãe e amiga, Graça. Seu exemplo de sensatez e bondade me faz crescer sempre. Eu te amo!

Ao meu irmão, Wagner Filho. Você é muito importante para mim, meu grande amigo.

À minha irmã e nossa caçula, Maíra Daysê. Ver você crescer me faz crescer junto.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, pela vida, amor e proteção. Sinto-me um iluminado por Vossa Luz, obrigado, Amém!

Aos meus pais e irmãos, meu alicerce e suporte, pelo apoio e estímulo em todos os momentos da minha vida.

À minha avó, Alba, pelo amor, carinho e orações.

Aos meus avós, Maurício e Tancredo (*in memoriam*), pelo exemplo de seriedade e sabedoria.

Aos meus tios e primos, pelo apoio, confiança e torcida pelo meu sucesso.

Ao amigo, Prof. Walter Leal de Moura, pelo estímulo e apoio, por mostrar a primeira porta que me foi aberta em Piracicaba, meu muito obrigado e estimada consideração.

Ao amigo e orientador, Prof. Renato Mazzonetto, por confiar em mim e no meu trabalho, por me mostrar os primeiros passos da Implantodontia, o que sei devo em grande parte a você. Muito obrigado! Que a nossa amizade seja inabalável!

Ao amigo, Prof. Luis Augusto Passeri, pela confiança depositada em mim, pelos ensinamentos e pelo exemplo de dedicação, conduta profissional e amor à cirurgia. Serei eternamente agradecido!

Ao amigo, Prof. Márcio de Moraes, pela amizade e ensinamentos, pelo exemplo de ser humano e conduta profissional. Com seu exemplo, aprendi a tratar meus pacientes. Muito obrigado!

Ao amigo, Prof. José Ricardo de Albergaria-Barbosa, pelo exemplo de alegria e alto astral, pela amizade e ajuda indispensável para realização deste trabalho. Meus sinceros agradecimentos!

Ao amigo, Prof. Roger William Fernandes Moreira, por me acolher como aprendiz de seus valiosos ensinamentos, logo no começo e em toda a minha caminhada em Piracicaba. Sinceramente, muito obrigado!

Ao Prof. Jacks Jorge Júnior, pela disponibilidade em me ajudar em toda a preparação e análise histológica das lâminas. Sua ajuda foi indispensável para a realização deste trabalho. Muito obrigado!

Às colegas e funcionárias do Centro-Cirúrgico da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp, Edilaine (Didi), Daiana, Sueli e Cristiane, pela amizade e pelo convívio diário, sempre alegre e indispensável para minha formação.

Aos colegas e amigos, Luis Rabêlo, Robson, Laureano, Alexandre Trivelatto, Rubens, Fernando, Wagner, Alleyson, Alessandro, Sandra,

Rodrygo, Nelson Rebelato, Paulo Muller, José Flávio, Samira, Grace, Juliana Bittar, Helena, Cícero Gadê e todos os colegas do curso de Clínica Odontológica que foram tão importantes durante minha caminhada e formação em Piracicaba, e que agora fazem parte do meu seleto grupo de amigos.

À Maraisa, pessoa que me fez amadurecer e que aprendi a gostar e admirar por suas qualidades, e que me acompanhou de forma peculiar tanto nos momentos de alegria como nos momentos de angústia e tristeza longe de casa. Obrigado pelo seu amor!

Aos meus grandes amigos, Eider e Adriano, pelo exemplo de amizade, coleguismo, cumplicidade e trabalho, que durante toda a minha passagem em Piracicaba procurei seguir e passar para os colegas de curso.

Aos amigos de república, André, Júlio, Gustavo, Botelho, pelo apoio, convívio, respeito e amizade que sempre tivemos. Amigos, meu muito obrigado!

Aos colegas do doutorado, André, Luciana e Petrus, e aos colegas de mestrado, Aníbal, Bernardo, Delson, Alex, Cecília, Glaykon e Greison, pelo convívio diário e ajuda na minha formação.

Aos colegas e amigos, Prof. Maurício Tavares e Dr. Arlindo Guimarães, pela ajuda, apoio, amizade e ensinamentos que foram indispensáveis para a minha formação.

A todos os meus amigos e colegas de Teresina, que sempre estiveram na torcida pelo meu sucesso e que nunca deixaram a distância enfraquecer os nossos laços de amizade.

A todos os meus professores da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Piauí, pelo início da minha formação odontológica.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, pela estrutura oferecida para realização desta etapa da minha formação profissional.

À CAPES, pelo auxílio financeiro indispensável ao desenvolvimento de todas as atividades durante meu curso de pós-graduação.

À Baumer-Genius, pela doação dos materiais de preenchimento, Gen-Ox® e Gen-Pro®, testados neste trabalho.

Aos colegas e funcionários do Laboratório de Patologia Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp, pela ajuda na preparação das lâminas, fruto deste trabalho.

A todos que indiretamente foram indispensáveis para a realização de mais uma etapa da minha formação.

"Não basta ensinar ao homem uma especialidade. Porque ele se tornará assim uma máquina utilizável e não uma personalidade. É necessário que se ensine um sentimento, um senso prático daquilo que vale a pena ser compreendido, daquilo que é belo, daquilo que é eticamente correto."

Albert Einstein

SUMÁRIO

RESUMO	01
ABSTRACT	02
1. INTRODUÇÃO	03
2. REVISÃO DA LITERATURA	06
a. Considerações anatômicas	
b. Histórico e evolução	
c. Materiais de preenchimento	
i. Enxerto autógeno	
ii. Matriz óssea bovina	
iii. Proteína Óssea Morfogenética	
3. PROPOSIÇÃO	25
4. MATERIAL E MÉTODOS	26
a. Seleção dos pacientes	
b. Procedimento cirúrgico	
c. Avaliação radiográfica	
d. Avaliação clínica trans-operatória e análise histológica	
5. RESULTADOS	33
a. Avaliação clínica e radiográfica	
b. Análise histológica	
6. DISCUSSÃO	41
7. CONCLUSÕES	46
8. REFERÊNCIAS	47
9. ANEXOS.....	64

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar clínica e histologicamente o comportamento da associação entre uma matriz óssea orgânica bovina (Gen-Ox®) e uma proteína óssea morfogenética (BMP) derivada de embrião bovino (Gen-Pro®), quando comparada com enxerto ósseo autógeno em cirurgias para levantamento bilateral de seio maxilar. Foram operados 10 pacientes não-fumantes e sem alterações sistêmicas, que necessitavam de enxerto bilateral do seio maxilar para futura colocação de implantes osseointegráveis. Em todos os pacientes, foi selecionado um lado como teste e o contra-lateral como controle. Após um período de 6 a 11 meses, foi realizada avaliação clínica da área enxertada e biópsia com broca trefina de 2mm, em região adjacente ao eixo do implante a ser inserido. Os espécimes foram armazenados em formol a 10% e levados para processamento laboratorial para coloração das peças com hematoxilina-eosina e confecção das lâminas. A análise histológica foi realizada por meio de microscopia óptica. Clinicamente, pôde-se observar que a qualidade e quantidade óssea formada no lado preenchido com enxerto autógeno apresentaram um aspecto mais favorável à instalação dos implantes, podendo-se observar uma formação óssea mais completa. Histologicamente, pôde-se observar um padrão de neoformação óssea diferente, com o osso autógeno apresentando um aspecto mais organizado. Com o presente estudo, pôde-se concluir que, clínica e histologicamente, o padrão de formação óssea das áreas enxertadas com a associação de osso heterógeno bovino e proteína óssea morfogenética bovina apresenta um trabeculado ósseo menos compacto e menos organizado do que o osso autógeno.

Palavras-chaves: enxerto ósseo, implante dentário.

ABSTRACT

The present study aimed to evaluate clinically and histologically the behavior of the association between bovine organic osseous matrix (Gen-Ox®) and bone morphogenetic protein (BMP) (Gen-Pro®), when compared with autogenous bone graft in bilateral maxillary sinus lift procedures. Ten non-smoking and systemically healthy patients who needed bilateral maxillary sinus grafting for the placement of osseointegrated implants were operated. In all patients, one side was selected as test and the other as control. In a second surgical intervention, the implant placement was preceded by clinical evaluation and biopsy of the lateral sinus wall using with a 2 mm trefine bur, in the region of the bone wall created in the sinus lift procedure. The specimens were stored in 10% formalin and taken to laboratorial processing for hematoxicilin-eosin dying and section preparation. The histological analysis was performed through optical microscopy. Clinically, a better bone formation pattern could be observed in the side grafted with autogenous bone. Histologically, the bone neoformation pattern was different in both sides. In the present study, the association with BMP as a growth factor showed different results when compared to autogenous graft. With the present study, it was possible to conclude that clinically the bone formation pattern is better and more full when autogenous bone is used. Histologically, less compact and less organized bone pattern than with the autogenous bone were found.

Keywords: bone grafts, dental implants

1. INTRODUÇÃO

Com a introdução dos implantes osseointegrados, a reabilitação de pacientes edêntulos tem mostrado resultados previsíveis e com alto índice de sucesso, quando o volume e a densidade óssea são adequados para a estabilização dos implantes. Pacientes com edentulismo posterior de maxila, geralmente apresentam reabsorção óssea do processo alveolar e aumento da pneumatização do seio maxilar; tornando, assim, inviável o tratamento com implantes osseointegrados sem que haja uma restauração do volume ósseo perdido. Para isso, diversas técnicas de reconstrução têm sido relatadas para proporcionar quantidade e qualidade óssea adequada para a colocação dos implantes (Smiler *et al.*, 1992).

Em 1977, Tatum descreveu pela primeira vez a técnica de levantamento do seio maxilar (Smiler *et al.* 1992). Um dos objetivos desta técnica seria proporcionar a formação de osso vital com capacidade de promover a osseointegração dos implantes e suportar carga oclusal (Tarnow *et al.*, 2000).

Segundo Smiler *et al.* (1992), os critérios para o enxerto ideal são: não-tóxico, não-carcinogênico, fácil disponibilidade, resistência à infecção, e capaz de permitir inserção tecidual. Block & Kent (1993) também publicaram os critérios para o enxerto ideal: adequada formação óssea, boa estabilização para os implantes, baixo risco de infecção, alto nível de confiabilidade, fácil disponibilidade e baixa antigenicidade.

Enxertos ósseos e substitutos ósseos têm sido usados no levantamento de seio maxilar, com graus variados de sucesso. O osso

autógeno é sem dúvida, ainda hoje, o padrão ideal de enxerto. A taxa de sucesso dos enxertos autógenos varia de 90 a 100% (Kent & Block, 1989; Raghoobar *et al.*, 1993). Porém, a morbidade da área doadora e a quantidade limitada de enxerto de áreas intrabuciais, tornam muitas vezes o procedimento pouco confortável para o paciente. As áreas doadoras extrabuciais, mesmo proporcionando uma maior quantidade de enxerto, estão sempre associadas a uma maior morbidade e complicações (Younger & Chapman, 1989).

Smiler *et al.* (1992) relatam que o osso seco congelado desmineralizado tem propriedades osseocondutoras, mas não osseointegradora. Chanavaz (1990) concluiu que o osso heterólogo fresco deve ser evitado, devido ao risco de contaminação, como também pela pouca qualidade do osso resultante. Comparado ao enxerto autógeno, o enxerto homogêneo tem baixo potencial osteogênico, mas em combinação com barreira de membranas tem demonstrado resultados previsíveis (Jensen & Greer, 1992). Quando o osso homogêneo se apresenta na forma desmineralizada, o substrato orgânico contém proteínas ósseas. Estas proteínas induzem as células mesenquimais a se diferenciarem em osteoblastos (Urist, 1965). Porém, quando utilizado o osso homogêneo desmineralizado isoladamente a formação óssea é imprevisível (Block & Kent, 1993).

Em 1965, Urist demonstrou que algumas proteínas, extraídas do osso e implantadas em áreas sem a presença de tecido ósseo, induziam a formação de tecido cartilaginoso e osso. Por isso a denominação proteína óssea morfogenética (BMP). Desde então, as BMPs têm sido clonadas e sua atividade osteogênica caracterizada (Wozney *et al.*, 1988). Alguns estudos demonstraram que a BMP-2

recombinante humana tem a capacidade de induzir a formação de osso e reparar defeitos ósseos (Wang *et al.*, 1990; Hammonds *et al.*, 1991).

Rutherford *et al.* (1992), em estudo com macacos, mostraram que a proteína óssea morfogenética bovina (BMP-b) promove maior contato ósseo com implantes colocados imediatamente à exodontia. Da mesma forma, Wang *et al.* (1994) verificaram que a BMP-b quando aplicada em cães diminuía o período para se obter a osseointegração de implantes osseointegráveis. Em estudo com humanos, Sailer & Kolb (1996) observaram um menor índice de insucesso com implantes inseridos em situações pouco favoráveis a osseointegração quando associados a BMP-b.

As proteínas ósseas morfogenéticas requerem um material carreador. Este material serve como um sistema de liberação gradativa para a BMP e como matriz para a condução e deposição do tecido ósseo neoformado (Ripamonti, 1993; Ripamonti & Reddi, 1994). A hidroxiapatita porosa tem sido utilizada como um dos carreadores de BMP (Ripamonti, 1993).

A matriz óssea bovina possui capacidade osteocondutora, promovendo um arcabouço para a deposição óssea (Hurzeler *et al.*, 1997; Valentini *et al.*, 1998). Em estudo com humanos, Piattelli *et al.* (1999) utilizaram a matriz óssea bovina como substituto ósseo em levantamento de seio maxilar, observando a formação de volume ósseo adequado para inserção dos implantes osseointegráveis. Terheyden *et al.* (1997), em estudo com ratos, mostraram as vantagens da associação de matriz óssea bovina e proteína óssea morfogenética na formação óssea em reconstruções de mandíbula. Assim, a associação de materiais osteocondutores e osteoindutores parece otimizar a formação óssea, sendo necessária a avaliação da sua aplicação clínica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

a. Considerações anatômicas:

O seio maxilar constitui uma cavidade com forma piramidal, localizada no corpo da maxila. Sua extensão é variável, estando relacionada ao grau de pneumatização, muitas vezes associado ao edentulismo e à reabsorção alveolar (Alberti, 1976).

O seio maxilar representa o maior seio paranasal. Em região de primeiro molar apresenta uma extensão média de 25mm em largura e 35mm em altura. A média da profundidade ântero-posterior é de 30mm. O seio maxilar pode apresentar septos ósseos que o dividem em duas ou mais cavidades que podem ou não se comunicar. A parede óssea do seio maxilar tem geralmente uma espessura que pode variar de 5 a 8mm, embora possa, muitas vezes, se apresentar com aspecto papiráceo (Alberti, 1976; Chanavaz, 1990).

Assimetrias do seio maxilar são comuns em pacientes edêntulos, como também variações da altura dos septos ósseos na área do assoalho do seio. Estes septos foram primeiramente descritos pelo anatomista Underwood em 1910, sendo então referidos como septos de Underwood. Estes podem comprometer o procedimento de criação de janelas ósseas na parede do seio maxilar e o descolamento e elevação da membrana sinusal (Ulm et al., 1995).

A mucosa do seio é constituída superficialmente, por uma fina camada de epitélio respiratório ciliado, pseudo-estratificado, cubóide ou colunar, com células caliciformes, também denominada de membrana de Schneider. Sob a superfície epitelial encontra-se uma camada de

tecido conjuntivo frouxo delgada e altamente vascularizada, não podendo ser diferenciada como uma camada separada do periósteo que encontra-se em contato com a superfície óssea. A espessura da mucosa varia, mas em geral pode apresentar-se com 0,3 a 0,8mm. Nos fumantes, o epitélio varia de uma camada muito fina e quase inexistente para uma muito espessa do tipo escamosa (Alberti, 1976; Morgensen, 1977).

O óstio do seio maxilar é pequeno, comparado com o volume sinusal, e comunica-se com o meato médio da cavidade nasal. Localiza-se de 25 a 35mm acima do assoalho do seio maxilar e promove drenagem para o interior da cavidade nasal. O seio maxilar comunica-se com todos os seios acessórios do sistema respiratório. Apresenta-se, geralmente, desprovido de estruturas significantes ou patológicas, embora septos ósseos, mucocle e infecções possam ocorrer no seio maxilar. Na presença de infecção ou inflamação, os vasos sangüíneos da membrana sinusal tornam-se dilatados, formando uma camada espessa, friável e de fácil sangramento (Chanavaz, 1990).

A vascularização e a inervação do seio maxilar são compartilhadas com os dentes superiores. O suprimento arterial da parede mediana origina-se da mucosa nasal (artérias do meato médio e artérias do etmóide), e o suprimento da parede anterior, lateral e inferior é realizado pela vascularização óssea das artérias infra-orbitárias, faciais e palatinas. A drenagem venosa da parede mediana é realizada pela veia esfenopalatina. Todas as outras paredes são drenadas pelo plexo pterigomaxilar. A circulação linfática é assegurada por meio dos vasos coletores da mucosa do meato médio. A inervação é fornecida pelos nervos mucosos nasais, constituídos pelas ramificações superiores e látero-posteriores do ramo maxilar do nervo trigêmeo, e

pelos nervos alveolar superior e infra-orbitário (Alberti, 1976; Moss-Salentija, 1985).

b. Histórico e evolução:

No passado, o assoalho do seio maxilar era considerado uma estrutura não propícia para enxerto ósseo, e a violação desta área anatômica era evitada (Boyne & James, 1980).

Alguns estudos começaram a demonstrar a possível formação óssea em resposta a certas formas de estímulos impostos na estrutura do rebordo alveolar. Alguns estudos puderam mostrar que a colocação de fragmentos ósseos ou materiais cerâmicos em alvéolos localizados em região posterior de maxila estimulava a formação óssea em assoalho de seio maxilar (Boyne, 1961; Boyne & Kruger, 1962). De acordo com Boyne & James (1980), a mera elevação da membrana sinusal resulta em formação óssea, o que possibilitou a realização de várias experiências laboratoriais que puderam demonstrar o potencial do seio maxilar na formação óssea, e as bases fisiológicas para a possível aplicação de estudos clínicos.

O primeiro uso de enxerto ósseo em seio maxilar, para aumento de rebordo posterior de maxila com finalidade protética, foi apresentado por Boyne em meados da década de 60. Ele realizou este procedimento para subsequente redução da tuberosidade em casos de espaço protético comprometido em região de molares. Através de uma abordagem tipo Caldwell-Luc, foi acessado a parede lateral do seio e posterior elevação da membrana sinusal. Osso autógeno medular particulado foi colocado no assoalho do seio maxilar e três meses mais

tarde a tuberosidade pôde ser reduzida sem exposição do seio maxilar (Boyne, 1999).

Em 1975, Hilt Tatum introduziu a técnica de enxertia em seio maxilar associado a implantes metálicos. Posteriormente, seu trabalho foi apresentado no grupo de estudo de implante de Alabama em 1977 (Smiler *et al.*, 1992). Porém, Boyne & James (1980) foram os primeiros a publicar um trabalho científico, relatando uma experiências de 4 anos com a utilização de enxerto autógeno em seio maxilar.

Geiger & Pesh (1977) realizaram estudo em animais, inserindo implantes cerâmicos que perfuraram a membrana sinusal, e relataram que após um período de 11 semanas os implantes apresentavam-se ancorados de forma estável e sem qualquer sinal de processo inflamatório.

Boyne & James (1980) relataram um estudo clínico com 14 pacientes, que foram submetidos à cirurgia de levantamento de seio maxilar e preenchimento com osso autógeno. Destes, 11 pacientes foram reabilitados com próteses convencionais, após alveoloplastia para restabelecimento de espaço protético. E três pacientes foram reabilitados com implantes laminados após um período de 10 a 12 semanas.

Vassos (1981) relatou a utilização de implantes laminados com superfícies lisas e amplas, procurando elevar a membrana do seio maxilar.

Com o advento dos implantes osseointegráveis, várias técnicas de abordagem do seio maxilar foram desenvolvidas. A abordagem clássica de Caldwell-Luc, localizada anterior ao pilar zigomático e acima dos ápices do dentes pré-molares e molares, foi a primeira e mais difundida técnica de abordagem do seio maxilar. Além desta, foi

também descrita uma abordagem localizada entre a crista do rebordo alveolar e o pilar zigomático e uma abordagem no nível do rebordo alveolar (Boyne & James, 1980; Zitzmann & Scharer, 1998; Boyne, 1999).

Brånemark *et al.* (1984) mostraram, em estudo clínico e experimental com cães, que é possível a inserção de implantes através do rebordo alveolar residual, com extensão para o interior do seio maxilar e da cavidade nasal. Utilizando cães, os autores puderam observar microradiograficamente e histologicamente o comportamento dos implantes ao penetrar o assoalho nasal. Ao mesmo tempo que, em 101 pacientes foram colocados 139 implantes que penetraram na cavidade nasal ou no seio maxilar. Em um período de 5 a 10 anos, foram acompanhados 44 implantes que penetraram o assoalho do seio maxilar, observando um índice de 70% de sucesso. Em um período de 2 a 5 anos, 25 implantes foram acompanhados e observou-se um índice de sucesso de 88%. Em ambos os períodos de observação, os autores constataram índices de sucesso semelhantes aos observados em implantes que não penetraram a membrana sinusal.

Em 1986, Tatum relatou um procedimento de elevação da membrana do seio maxilar, através de abordagem lateral, com elevação da membrana para preparo do leito de inserção do implante associado à utilização de enxerto ósseo autógeno de crista ilíaca e de costela.

Misch (1987) apresentou uma classificação de quatro opções de tratamento para a região posterior de maxila, tendo como referência a altura do rebordo remanescente. A abordagem do seio maxilar e a elevação da membrana sinusal para preenchimento com enxerto ósseo autógeno foram preconizadas quando observada uma altura óssea de 8mm ou menos.

Block & Kent (1993) defendem a utilização de implantes com 13mm ou mais de comprimento para obter melhor estabilidade e biomecânica em região posterior de maxila. Para isso, recomendam o levantamento de seio maxilar para pacientes que apresentem menos que 10mm de altura de rebordo alveolar, pois a penetração dos implantes, 2 a 3mm dentro do seio maxilar, não promoveria complicações sinusais.

Summers (1994) descreveu uma nova abordagem, utilizando uma série de osteótomos de largura progressiva, que asseguravam a preparação do leito receptor do implante associada à expansão da porção apical do alvéolo para o interior do seio maxilar. A membrana então era mantida 3 a 4mm elevada, proporcionando a formação de osso.

c. Materiais de preenchimento:

Segundo Misch (2000), os materiais de preenchimento podem ser classificados de acordo com o modo de ação: osteocondução, osteoindução e osteogênese.

A osteocondução caracteriza o crescimento ósseo por meio da aposição de osso circunjacente. Portanto, este processo ocorre na presença de osso ou de células mesenquimais diferenciadas.

A osteoindução envolve a neoformação óssea a partir de células osteoprogenitoras, derivadas das células mesenquimais indiferenciadas, sob a influência de fatores de crescimento e proteínas morfogenéticas presentes na matriz óssea.

A osteogênese refere-se ao crescimento ósseo derivado das células viáveis, transferidas com o enxerto. O osso autógeno é o único material de enxerto disponível com propriedades osteogênicas. A sua forma mais eficaz é o osso esponjoso que fornece a maior concentração de células ósseas.

i. Enxerto autógeno:

Block & Kent (1997) relatam que um material de preenchimento ideal deve seguir alguns critérios, tais como: a capacidade de induzir formação óssea através do transporte de células viáveis e da diferenciação de células mesenquimais, de osteocondução de células ao longo da superfície do enxerto, de remodelação do osso imaturo em osso lamelar maduro, de manutenção da estrutura óssea durante a função, de estabilizar implantes quando colocados simultaneamente com o enxerto. Além disso, deve apresentar baixo risco de infecção, fácil disponibilidade, baixos índices de antigenicidade e alto nível de segurança. O osso autógeno é o material que melhor preenche estes critérios.

O enxerto autógeno é considerado o material de preenchimento ideal, e serve como padrão para a comparação de outros materiais. Além disso, quando se apresentam em forma medular promovem rápida vascularização e neoformação óssea (Marx & Saunders, 1986; Marx, 1992).

Com relação ao transporte de células viáveis, Finn *et al.* (1980) acreditam que a maioria ou todas as células transportadas tornam-se inviáveis antes mesmo da colocação do enxerto no leito receptor.

Porém, a presença de proteínas ósseas morfogenéticas e fatores de crescimento induzem células do leite receptor à formação óssea (Reddi & Gay, 1977; Redi & Hascall, 1978).

Já Marx (1994) relata a presença de osteoblastos e células indiferenciadas no endósteo, permanecendo viáveis devido à difusão de oxigênio e nutrientes pela circulação plasmática antes da revascularização. A hipóxia transitória e o aumento do gradiente de ácido láctico são agentes fisioquimiotáticos que recrutam e estimulam macrófagos a secretar fatores angiogênicos. O processo de revascularização tem início logo que o enxerto é posicionado e se completa por volta de 10 a 14 dias. Com a revascularização, inicia-se a aposição óssea orientada pelo arranjo trabecular do enxerto, formando uma matriz óssea denominada fase 1. Após quatro semanas, através da ação de osteoclastos, inicia-se o processo de reabsorção da matriz óssea fase 1 e, através da ação das proteínas óssea, a substituição por uma matriz óssea fase 2 mais madura, mineralizada e lamelar.

A arquitetura osteocondutora dos enxertos autógenos proporciona aposição óssea. Os espaços celulares, criados a partir da reabsorção dos ósteons da superfície dos enxertos, conduzem a deposição óssea. Entretanto, ósteons incompletamente reabsorvidos impedem a completa regeneração óssea (Piecuch *et al.*, 1983; Piecuch, 1986; Smiler *et al.*, 1992).

Pallesen *et al.* (2002), em estudo com coelhos, comparou a influência do tamanho das partículas de enxerto autógeno no processo inicial de regeneração óssea. Foram avaliados grupos de partículas com 0,5 a 2mm³ e partículas com 10mm³, e através de análise histológica e estereológica pôde-se observar um padrão de formação óssea maior e de melhor qualidade quando partículas menores foram utilizados.

A seleção da área doadora é definida pela forma e quantidade de enxerto ósseo necessário em cada caso. As áreas de tuberosidade maxilar, sínfise e ramo mandibulares, processo coronóide, crista ilíaca, calota craniana e tíbia constituem as principais áreas doadoras intra-bucais e extra-bucais. A morbidade da área doadora e aumento do tempo cirúrgico tornam-se assim, as principais desvantagens da utilização do osso autógeno (Marx & Saunders, 1986; Marx, 1992).

Evidências experimentais sugerem que enxertos de ossos de origem intramembranosa mostram menos reabsorção e revascularização mais rápida do que ossos de origem endocondral quando aplicados em regiões da face (Smith & Abramson, 1974; Zins & Whitaker, 1983; Kusiak *et al.*, 1985; Lin *et al.*, 1990). Além disso, a similaridade bioquímica entre protolágenos da área doadora e receptora têm sido sugerida para justificar uma melhor incorporação de enxertos de origem intramembranosa (Koo *et al.*, 1989).

Triplett & Schow (1996) realizaram um estudo com 129 cirurgias de enxerto ósseo em 99 pacientes. Foram realizados 70 cirurgias de levantamento de seio maxilar, utilizando como área doadora a crista ilíaca e a sínfise mandibular. Os autores observaram não haver relação entre a área doadora e o índice de sucesso ou fracasso dos implantes.

No intuito de minimizar a morbidade do procedimento de remoção de enxerto ósseo da região de crista ilíaca anterior, Grillon *et al.* (1984) descreveu uma nova abordagem para remoção de enxerto de crista ilíaca, utilizando a porção mais medial e preservando a musculatura inserida na porção mais lateral da crista ilíaca anterior.

Mesmo assim, alguns sinais e sintomas como dor, perda sangüínea, dificuldade de deambulação e riscos de formação de

hematoma, seroma e parestesia têm sido relatados em procedimentos envolvendo, principalmente, a crista ilíaca anterior. A necessidade de hospitalização e participação de outra equipe para remoção do enxerto da região de crista ilíaca torna o procedimento mais complexo e oneroso, quando comparado com procedimentos para remoção de enxerto de área doadora intrabucal. Assim, a morbidade e a complexidade do procedimento, muitas vezes, são pouco aceitas por parte dos pacientes (Marx & Morales, 1988).

Catone *et al.* (1992) avaliaram a tíbia como alternativa de área doadora extrabucal em 20 pacientes submetidos à reconstrução óssea. Em todos os casos, o volume ósseo obtido da região de tíbia foi suficiente para realizar a reconstrução proposta. Além disso, pôde-se observar uma menor morbidade da área doadora, com ausência de complicações e queixas estéticas.

Marchena *et al.* (2002) realizou um estudo clínico com 10 pacientes que foram submetidos à cirurgia de levantamento de seio maxilar unilateral ou bilateral com enxerto autógeno de tíbia. O procedimento foi realizado sob sedação endovenosa e em ambiente ambulatorial. Em média, foi obtido um volume ósseo de 11,3 ml, sendo suficiente para o preenchimento adequado do seio em todos os casos. O grau de morbidade e desconforto foi semelhante quando comparado com procedimentos sob anestesia geral.

Misch *et al.* (1992) relataram algumas vantagens da utilização de enxertos da região de sínfise mandibular quando comparada com áreas extrabucais. Dentre as vantagens está o fácil acesso, baixa morbidade, nenhuma alteração na deambulação, ausência de cicatriz em pele e a ausência da necessidade de hospitalização.

Lundgren *et al.* (1996) realizaram a técnica de levantamento de seio maxilar unilateral em 10 pacientes, utilizando enxerto ósseo autógeno particulado da região de sínfise mandibular. Foram colocados 30 implantes com média de acompanhamento de 26 meses. Foram realizadas três biópsias. A primeira biópsia foi realizada durante a cirurgia de levantamento do seio maxilar, tanto da área doadora como do rebordo remanescente. Após 6 meses, no momento da colocação dos implantes osseointegráveis, foi realizada uma segunda biópsia. E após 12 meses, uma última biópsia foi realizada durante a cirurgia de reabertura para colocação dos pilares cicatrizadores. Através de análise histomorfométrica, foi observado um volume ósseo da área doadora, antes de ser particulado, de 58% e do rebordo remanescente de 45%. O volume ósseo da área enxertada aumentou de 40% para 48%, quando comparado nos períodos de 6 e 12 meses. Histologicamente, não foi observado nenhuma diferença quanto à reparação e à maturação óssea entre os períodos analisados.

Matsumoto *et al.* (2002) realizaram um estudo clínico com 10 pacientes que foram submetidos à reconstrução de maxila para possibilitar a colocação de implantes osseointegráveis. Em cinco pacientes, utilizou-se enxerto ósseo autógeno de crista ilíaca, e em outros cinco pacientes, enxerto ósseo de sínfise mandibular. Após 4 meses, realizou-se biópsia das áreas enxertadas, e através de análise histológica e histomorfométrica, pôde-se observar uma melhor qualidade óssea das regiões enxertadas com osso da região de sínfise mandibular.

Wood & Moore (1988) descreveram dois casos de levantamento de seio maxilar, utilizando como área doadora intrabucal o ramo mandibular e o processo coronóide.

Cordaro (2003) realizou um estudo clínico com oito pacientes, sendo três mulheres e cinco homens, com média de idade de 53 anos, que necessitavam de levantamento bilateral de seio maxilar. O enxerto foi coletado com ajuda de brocas tipo trefina de 9 ou 11mm, utilizando como área doadora a região de sínfise mandibular. Em todos os casos, o volume ósseo obtido foi suficiente para o preenchimento bilateral do seio maxilar. Os pacientes relataram a presença de equimose e, durante um período de 2 a 4 meses, alteração sensitiva dos dentes inferiores.

Misch (1997) realizou um estudo com 50 pacientes que foram submetidos à reconstrução óssea com enxerto autógeno de ramo e sínfise mandibular, e relatou poucas complicações e uma menor morbidade, quando utilizado o ramo mandibular como área doadora.

ii. Matriz óssea bovina:

A matriz óssea bovina apresenta estrutura óssea similar ao osso humano. Além disso, as propriedades osteocondutoras são relatadas em diversos trabalhos na literatura (Jensen *et al.*, 1996; Haas *et al.*, 1998; Hürzeler *et al.*, 1997; Karabuda *et al.*, 2001; Yalçın *et al.*, 2001).

Hürzeler *et al.* (1997) realizaram um estudo em macacos, procurando avaliar, clinicamente e histologicamente, a matriz óssea bovina como material de preenchimento em levantamento de seio maxilar. Neste trabalho, avaliou-se o comportamento da matriz óssea bovina associada ou não à inserção simultânea dos implantes. Ambos os grupos foram avaliados com e sem carga oclusal. Clinicamente, todos os implantes submetidos à carga oclusal apresentaram-se estáveis.

Histologicamente, foi observado uma formação óssea significativa com integração da matriz óssea bovina ao osso neoformado. Além disso, pôde-se observar um maior contato ósseo dos implantes quando inseridos em um segundo tempo cirúrgico.

Haas *et al.* (1998) realizaram um estudo experimental em ovelhas, procurando avaliar o comportamento histomorfométrico da matriz óssea bovina em levantamento de seio maxilar. Foram realizados 54 procedimentos em 27 ovelhas, com a colocação simultânea dos implantes. Os procedimentos foram divididos em 3 grupos de 18 áreas enxertadas com osso autógeno, matriz óssea bovina e coágulo sangüíneo. Observou-se a presença de maior contato ósseo nos implantes inseridos nas áreas enxertadas com matriz óssea bovina, quando comparado com o grupo preenchido com coágulo sangüíneo. Porém, os resultados não foram tão favoráveis quanto os encontrados com osso autógeno. Mesmo assim, todos os implantes apresentaram-se osseointegrados.

Piattelli *et al.* (1999) realizaram estudo em humanos, procurando avaliar, histologicamente, a matriz óssea bovina utilizada como material de preenchimento em seio maxilar. Foram avaliados 20 pacientes em períodos que variaram de 6 meses a 4 anos. Observou-se a presença de atividade osteoclástica em biópsias realizadas em 18 meses e 4 anos, o que pôde-se concluir que a matriz óssea bovina apresentou um comportamento biocompatível e osteocondutor com lento processo de reabsorção.

Da mesma forma, Yildirim *et al.* (2000) avaliaram o comportamento da matriz óssea bovina em 11 pacientes, nos quais foram realizados 15 levantamentos de seio maxilar. Após um período médio de 6 meses, foram colocados um total de 38 implantes, e 22

biópsias foram realizadas para análise histológica através de microscopia óptica, onde pôde-se observar a capacidade osteocondutora da matriz óssea bovina com pouca atividade osteoclástica. Além disso, foi considerado aceitável o aspecto clínico do material, não comprometendo o processo de osseointegração dos implantes, que apresentaram um índice de sucesso de 89,5%.

Al Ruhaimi (2001), em estudo com coelhos, investigou o potencial osteocondutor de seis materiais de preenchimento derivados de origens diferentes. Avaliando o comportamento dos materiais através de microscopia eletrônica de varredura e histomorfometria, pôde-se concluir que a matriz óssea de origem bovina apresentou um potencial osteocondutor melhor do que os materiais de origem humana e sintética.

Hising *et al.* (2001) realizaram um estudo retrospectivo, avaliando clinicamente a utilização de matriz óssea bovina associada ou não a enxerto autógeno em procedimentos reconstrutivos para colocação de implantes osseointegráveis. Avaliando os resultados, pôde-se observar que quando a matriz óssea bovina foi empregada sem associação de enxerto autógeno, os implantes tiveram um índice de sucesso de 92,2% e, quando associada ao enxerto autógeno, este índice foi de 77,2%.

Hallman *et al.* (2002) avaliaram a osseointegração de implantes de titânio inseridos em áreas de levantamento de seio maxilar enxertadas com osso autógeno, matriz óssea bovina e com a associação destes materiais de preenchimento. Foram realizados 36 levantamentos de seio maxilar, divididos em três grupos de acordo com o material utilizado. Após um período de um ano, observou-se, através de análise

clínica e histológica, um aspecto similar quando comparado os três grupos.

Sartori *et al.* (2003) analisaram a quantidade de formação óssea proporcionada pela matriz óssea bovina utilizada como material de preenchimento em levantamento de seio maxilar. Foram realizadas biópsias em um mesmo paciente nos períodos de 8 meses, 2 anos e 10 anos, podendo-se observar um crescente aumento da quantidade de osso neoformado.

Valentini & Abensur (2003) realizaram um estudo retrospectivo, avaliando o índice de sucesso de implantes colocados em áreas enxertadas com matriz óssea bovina. Foram avaliados 187 implantes colocados em 59 pacientes com tempo médio de acompanhamento de 6,5 anos, encontrando um índice de sucesso de 96,8%.

Vários trabalhos relatam dados contraditórios quanto ao grau de reabsorção da matriz óssea bovina, havendo certo questionamento quanto à característica reabsorvível da matriz óssea bovina (McAllister *et al.*, 1999; Merkx *et al.*, 1999).

Ewers *et al.* (2004) puderam avaliar através de análise histológica, a presença de partículas de matriz óssea bovina em espécimes ósseos biopsiados após um período de 4,5 anos, confirmando o questionamento de trabalhos anteriores.

iii. Proteína óssea morfogenética:

Historicamente, foi a partir dos estudos de Urist (1965), que se observou cientificamente a presença de um princípio osteoindutor no

osso desmineralizado. Com isso, desenvolveram-se vários métodos para isolar estes fatores de diferenciação celular e crescimento ósseo, assim chamados de proteínas ósseas morfogenéticas.

As proteínas ósseas morfogenéticas (BMP) pertencem à família das proteínas TGF (Wozney & Rosen, 1998). Estas regulam muitos processos biológicos diferentes, incluindo crescimento celular, diferenciação e formação do padrão embriogênico (Zhu *et al.*, 1999).

Dentre todos os fatores de crescimento, apenas a BMP apresenta conhecida capacidade de estimular a diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas em condroblastos e/ou osteoblastos (Reddi *et al.*, 1987; Aldinger *et al.*, 1991; Chen *et al.*, 1991; Solheim, 1998).

As BMPs iniciam, promovem e mantêm a condrogênese e a osteogênese, além disso possuem a função de regular o desenvolvimento embrionário de estruturas como os pulmões, os rins e intestino. (Hogan, 1996; Reddi, 1998).

Quando a BMP é implantada no organismo, há a ativação de uma série de eventos celulares, incluindo quimiotaxia de células mesenquimais pluripotentes, diferenciação destas em condroblastos e osteoblastos, remoção de cartilagem calcificada, e população do osso neoformado com elementos do osso medular. A proteína óssea morfogenética induz neoformação óssea através de ossificação endocondral, em que um tecido cartilaginoso forma-se primeiro e é, subsequente, substituído por osso (Sampath & Reddi, 1981; Wozney & Rosen, 1998).

A BMP está presente em pequenas quantidades, aproximadamente 1-2µg BMP/kg de osso cortical. Assim, sua extração depende de uma grande quantidade de osso para produzir BMPs

isoladas e purificadas para uso como fator de crescimento (Tuominen, 2001).

Alguns estudos têm relatado diversos métodos de isolamento e purificação da BMP (Urist *et al.*, 1987).

Bessho *et al.* (1992) realizaram um estudo comparativo entre BMPs isoladas e purificadas a partir de origens diferentes. Neste trabalho foi observado um padrão de osteoindução similar entre as proteínas osteogênicas derivadas de bovinos, suínos, coelhos e ratos. Além disso, pôde-se concluir que a atividade osteoindutora da BMP está relacionada com seqüências de aminoácidos, que podem sofrer mudanças a depender do processo de purificação adotado, porém havendo sempre uma seqüência similar em BMPs de origens diferentes.

A BMP bovina (b-BMP) é a mais frequentemente usada, por causa da disponibilidade do osso bovino e por sua ação osteogênica comprovada. Além disso, o estudo das BMPs recombinantes tem sua origem a partir da seqüência de aminoácidos derivada da preparação de b-BMP altamente purificadas (Bessho *et al.*, 1989; Wozney *et al.*, 1988).

Embora não haja absoluta necessidade de um sistema carreador, já que a aplicação de uma quantidade suficiente de BMP pode promover formação óssea, a atividade osteoindutora das proteínas ósseas morfogenéticas pode ser otimizada através de uma substância carreadora apropriada, pois as BMPs são solúveis em fluídos biológicos (Lindholm & Gao, 1993; Ripamonti, 1993; Wozney & Rosen, 1998). Além disso, os materiais carreadores tem mostrado influenciar no grau de liberação das BMPs (de Groot, 1998; Winn *et al.*, 1999).

Os materiais carreadores podem ser divididos em cinco grupos: matriz óssea desmineralizada, materiais a base de colágeno, polímeros

sintéticos reabsorvíveis, materiais a base de fosfato de cálcio e outros, como vidros bioativos, titânio e sulfato de cálcio (Tuominen, 2001).

Os materiais carreadores a base de fosfato de cálcio possuem estrutura semelhante ao tecido ósseo e são geralmente biocompatíveis, porém apresentam comportamento variável e, frequentemente, um processo de biodegradação lenta (Lane *et al.*, 1999).

A hidroxiapatita tem sido largamente utilizada como carreador das BMPs. Têm-se sugerido que a configuração geométrica da hidroxiapatita pode ser um importante fator na osteogênese (Magan & Ripamonti, 1996).

Rutherford *et al.* (1992) realizaram um estudo em macacos, comparando o processo de osseointegração de implantes inseridos imediatamente a exodontia. Em todos os casos, o espaço entre o implante e as paredes do alvéolo foi maior que 3mm. No grupo 1 não foi utilizado nenhum material de preenchimento, no grupo 2 foi utilizado uma matriz de colágeno, e no grupo 3 a b-BMP, tendo como material carreador uma matriz de colágeno. Através de microscopia óptica, pôde-se observar um melhor contato ósseo dos implantes, quando associados a b-BMP.

Além disso, vários trabalhos têm demonstrado a ação das b-BMPs no processo de osseointegração, proporcionando melhores resultados em situações críticas (Sailer & Kolb, 1996).

Xiang *et al.* (1993) avaliaram histologicamente a osseointegração de implantes osseointegráveis associadas a b-BMP, quando inseridos em mandíbulas de cães. Após 4 semanas, observou-se um contato ósseo direto com o implante, sem qualquer sinal de tecido fibroso interposto. Além disso, os resultados indicaram um maior grau de osseointegração, quando comparado com o grupo controle.

Da mesma forma, Wang *et al.* (1994), verificaram através de microscopia eletrônica de varredura, a presença de um íntimo contato osso-implante após 4 semanas, apresentando um menor tempo necessário para a osseointegração, quando da inserção dos implantes associados a b-BMP.

Bessho *et al.* (1999), em estudo com cães, avaliaram através de análise clínica e histológica, a influência da b-BMP na força de adesão da interface osso-implante. Nos períodos de 3 e 12 semanas, tanto clinicamente como histologicamente, os implantes associados a b-BMP apresentaram maior força de torque reverso e maior contato ósseo na interface osso-implante.

Pinto *et al.* (2003) avaliaram histologicamente o comportamento da b-BMP associada com membranas de colágenos, no reparo ósseo em coelhos. O início do processo de reparo ósseo foi retardado na presença de b-BMP quando comparado com o grupo controle, porém não havendo diferença quando observado o processo de reparo após 28 dias.

3. PROPOSIÇÃO

O propósito deste estudo foi avaliar o comportamento clínico e histológico do enxerto heterógeno orgânico bovino associado à proteína óssea morfogenética de embrião bovino, quando utilizado como substituto ósseo na técnica de levantamento de seio maxilar.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Unicamp, e aprovado com protocolo CEP nº 194/2003, estando de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – MS.

a. Seleção dos pacientes

Para o estudo, foram selecionados 10 pacientes adultos, sendo 8 mulheres e 2 homens, com rebordos alveolares atróficos em região posterior de maxila, que apresentavam pneumatização do seio maxilar bilateralmente, com altura óssea remanescente do rebordo alveolar menor que 8mm (figura 1). Todos os pacientes foram avaliados inicialmente através de exame clínico, radiografia panorâmica, tomografia linear e modelos de estudo. Todos os pacientes apresentavam ausência de alterações sistêmicas. Os pacientes do sexo feminino estavam todos em período pré-menopausa sem qualquer alteração hormonal, como foi relatado durante anamnese. Através do consentimento informado, os pacientes foram esclarecidos sobre a participação na pesquisa e de todos os riscos e benefícios do procedimento cirúrgico.



Figura 1 – Radiografia panorâmica com imagens bilaterais de reabsorção vertical do rebordo alveolar e pneumatização do seio maxilar.

b. Procedimento cirúrgico

Após a seleção dos pacientes, foi realizado o planejamento reverso dos casos através de encerramento diagnóstico para confecção de guia radiográfico e cirúrgico. Este guia tinha a finalidade de auxiliar no posicionamento adequado dos implantes, podendo-se planejar a extensão do levantamento do seio maxilar, bem como a quantidade necessária de enxerto, através da determinação do eixo de inserção e do comprimento dos implantes.

No primeiro estágio cirúrgico, foi utilizado o protocolo medicamentoso pré-operatório com 1g de amoxicilina, 4mg de dexametasona e 500mg de dipirona sódica, empregado uma hora antes do procedimento cirúrgico. Em um paciente que relatava ser alérgico à amoxicilina, foi empregado 600mg de clindamicina . Foi também administrado midazolan (Dormonid®) 15mg 1 hora antes do procedimento.

Após anti-sepsia intrabucal com clorexidina 0,2% e extra-bucal com PVP-I tintura (polivinil-pirrolidona-iodo), os pacientes foram

submetidos à anestesia bilateral dos nervos alveolares superiores posteriores e médios, e anestesia terminal infiltrativa complementar na região de gengiva inserida da crista alveolar, utilizando lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000.

A seguir foi realizada, com lâmina de bisturi nº 15 (Paragon®) montada em cabo Bard-Parker nº 3, uma incisão na crista do rebordo e duas incisões relaxantes, preservando a nutrição do retalho e a estética das papilas. O retalho muco-periosteal foi descolado, promovendo acesso à parede lateral do seio maxilar. Com uma broca esférica diamantada nº 10 em baixa rotação, a parede lateral do seio foi progressivamente desgastada, seguindo um contorno oval, até a membrana do seio maxilar ser evidenciada. Utilizando curetas não cortantes e com angulações apropriadas, a membrana do seio foi cuidadosamente descolada e levantada, até a extensão desejada. A cavidade foi então tamponada com gaze úmida e o mesmo procedimento foi realizado na região contra-lateral (figura 2). Finalizando o mesmo procedimento nesta região, partiu-se para a coleta do enxerto, tendo como área doadora a região retro-molar.

Após anestesia, realizou-se uma incisão sobre a linha oblíqua e descolamento de retalho muco-periosteal para exposição da região retro-molar. Com uma broca troco-cônica cirúrgica nº 701, sob irrigação abundante com soro fisiológico, delineou-se a extensão do enxerto. Com ajuda de cinzel espátula, o bloco ósseo foi destacado e armazenado em solução fisiológica (figura 3). A seguir, a área doadora foi suturada com fio reabsorvível cat-gut cromado 4-0 (ETHICON INC.®). O bloco ósseo foi então particulado, utilizando particulador manual, e após a remoção do tampão de gaze, foi realizado o preenchimento da cavidade criada sob a membrana do seio do lado selecionado. O lado contra-lateral foi

então preenchido com enxerto heterólogo orgânico bovino (Gen-Ox[®] - Registro no Ministério da Saúde: 10345500001) associado à BMP (Gen-Pro[®] - Registro no Ministério da Saúde: 10345500003), na proporção de 5:1, constituindo o grupo teste da pesquisa (figura 4). O retalho mucoperiosteal foi reposicionado e suturado com fio cat-gut cromado 4-0 (ETHICON INC.[®]).



Figura 2 – levantamento da membrana sinusal.

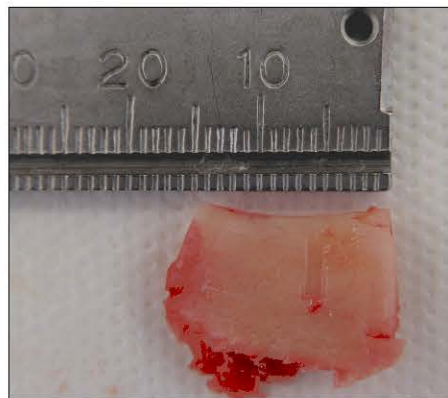


Figura 3 – enxerto ósseo de ramo mandibular.

Como medicação pós-operatória, foi empregado o seguinte protocolo: 500mg de amoxicilina de 8 em 8 horas durante 7 dias, 200mg de celecoxib (Celebra[®]) de 12 em 12 horas durante 5 dias e 500mg de dipirona sódica de 4 em 4 horas durante as primeiras 48 horas, sendo mantida em caso de dor. No caso do paciente alérgico à amoxicilina, a substituição por 300 mg de clindamicina de 6 em 6 horas foi mantida no pós-operatório por 7 dias. Foi orientada a aplicação de compressa de gelo extra-bucal sobre as áreas operadas e seções de anti-sepsia intra-bucal com dois bochechos diários de 15ml de clorexidina 0,12% a partir do segundo dia de pós-operatório, além de instruções de cuidados pós-operatórios domiciliares.

O acompanhamento pós-operatório foi realizado em retornos periódicos de 7, 14 e 30 dias, para verificação de possíveis complicações pós-operatórias, como infecção ou deiscência da ferida cirúrgica. Após o último retorno, e com a ausência de qualquer complicação, o paciente foi orientado a retornar após 5 meses.



Figura 4 – Associação de Gen-Ox[®] e Gen-Pro[®] (5:1).

c. Avaliação radiográfica

A avaliação radiográfica foi realizada através de radiografias panorâmicas e periapicais (técnica do paralelismo) aos 30 e 180 dias, e tomografias lineares da área enxertada aos 180 dias, procurando-se avaliar a presença ou ausência de imagem radiopaca, sugerindo a quantidade óssea neoformada nessa região.

d. Avaliação clínica trans-operatória e análise histológica

Decorrido o período de 6 a 11 meses após a primeira cirurgia, e utilizando-se o guia cirúrgico previamente confeccionado e as tomografias lineares realizadas neste período, realizou-se o planejamento do número e dimensões dos implantes a serem instalados.

A cirurgia para instalação dos implantes seguiu o mesmo protocolo medicamentoso da primeira cirurgia. Após anestesia da região, uma incisão em rebordo estendida para palatina, com relaxantes na vestibular, foi realizada para acesso ao rebordo e região da janela óssea criada no primeiro estágio cirúrgico. Neste momento, foi realizada a avaliação clínica trans-operatória na região da janela cirúrgica, procurando observar o aspecto completo ou incompleto de formação óssea. Após a avaliação clínica trans-operatória e, previamente a instalação dos implantes, realizou-se, por meio de uma broca trefina de 2mm de diâmetro em baixa rotação, a coleta de um espécime ósseo na área da janela óssea criada no primeiro estágio cirúrgico, adjacente ao eixo de inserção dos implantes, sendo armazenado em formol a 10% tamponado (CHEMCO®) por 48 horas.

A descalcificação dos espécimes ósseos foi realizada utilizando solução de EDTA a 5% (SIGMA® CHEMICAL CO.), sob processo de agitação com verificação diária, durante um tempo médio de 7 dias. Após a descalcificação, foi realizado o processo histológico em máquina histotécnica (LEICA® - 1020TP). Concluído o processo histológico, os espécimes foram incluídos em parafina e submetidos a cortes longitudinais de 5µm com a utilização de micrótomo (LEICA® - RM2145). Por fim, as lâminas foram coradas com hematoxilina-eosina (MERCK® -

GERMANY), e analisadas em microscópio óptico (CARL ZEISS® PRODUCTS – GERMANY).

Após coleta do espécime, implantes osseointegrados foram colocados (Master Porous – Conexão Sistema de Prótese – São Paulo-Brasil), seguindo o planejamento reverso através do guia cirúrgico e o protocolo do sistema. Quando não havia formação óssea adequada, mas o rebordo remanescente apresentava-se capaz de proporcionar estabilidade primária dos implantes, os mesmos foram instalados com simultânea colocação de novo enxerto autógeno na região do seio maxilar. Quando o rebordo remanescente não apresentava condições favoráveis para estabilidade dos implantes, novo enxerto autógeno foi proposto e, quando este novo procedimento não era conveniente para o paciente, o planejamento protético foi alterado.

5. RESULTADOS

a. Avaliação clínica e radiográfica

Dos 10 pacientes selecionados para o estudo, 8 pacientes eram do sexo feminino e 2 do sexo masculino. A média de idade dos pacientes foi de 46,7 anos, variando de 33 a 57 anos.

Após o período que variou de 6 a 11 meses, os resultados clínicos e radiográficos encontrados, bem como a realização de biópsia e o número de implantes instalados estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1 – Dados relativos à avaliação clínica da área da janela de acesso ao seio maxilar e ao aspecto radiográfico da área enxertada do seio maxilar dos pacientes submetidos à cirurgia para levantamento de seio maxilar preenchidos com osso autógeno (grupo controle) e com a associação de matriz óssea bovina e BMP (grupo teste).

Pac	Grupo	Aspecto radiográfico (radiopacidade)	Aspecto clínico (formação óssea)	Biópsia	Nº implantes
1	Teste	Ausência de imagem radiopaca	Incompleta	Sim	1
	Controle	Imagem radiopaca	Completa	Sim	2
2	Teste	Ausência de imagem radiopaca	Incompleta	Sim	2
	Controle	Imagem radiopaca	Completa	Sim	2
3	Teste	Ausência de imagem radiopaca	Incompleta	Sim	2
	Controle	Imagem radiopaca	Completa	Sim	2
4	Teste	Ausência de imagem radiopaca	Incompleta / Tecido fibroso	Não	Zero
	Controle	Imagem radiopaca	Incompleta	Não	Zero
5	Teste	Ausência de imagem radiopaca	Incompleta / Tecido fibroso	Não	2
	Controle	Imagem radiopaca	Completa	Não	2
6	Teste	Ausência de imagem radiopaca	Incompleta	Sim	2
	Controle	Imagem radiopaca	Completa	Sim	2
7	Teste	Ausência de imagem radiopaca	Incompleta / Tecido fibroso	Sim	Zero
	Controle	Imagem radiopaca	Completa	Sim	Zero
8	Teste	Ausência de imagem radiopaca	Incompleta	Sim	2
	Controle	Imagem radiopaca	Completa	Sim	2
9	Teste	Ausência de imagem radiopaca	Incompleta	Sim	2
	Controle	Imagem radiopaca	Completa	Sim	2
10	Teste	Ausência de imagem radiopaca	Incompleta	Sim	3
	Controle	Imagem radiopaca	Completa	Sim	3

b. Análise histológica:

Grupo do Enxerto Autógeno:

O limite entre o osso cortical pré-existente, na região anterior do fragmento, a porção mais interna do mesmo, não se apresentava bem definido. Também não foi tão perceptível a presença das partículas do material enxertado, embora em algumas áreas ainda fosse possível identificá-las. Este material enxertado se encontrava em processos de reabsorção e aposição ósseas, isto é, sendo substituído por tecido ósseo em formação. As trabéculas de osso neoformado ocupavam a maior parte do fragmento cirúrgico, porém, na porção mais interna, ainda foi possível observar a presença de tecido conjuntivo fibroso.

Na figura 5, pôde-se observar que ocorreu uma extensa neoformação óssea a partir da cortical para o interior do fragmento cirúrgico. A região mais periférica, e próximo à região central do fragmento encontravam-se preenchidas por tecido ósseo neoformado, sendo ainda possível, visualizar algumas partículas do material enxertado (algumas ainda de bom tamanho). Na região mais central ainda observou-se a presença de tecido conjuntivo fibroso circundando o tecido ósseo neoformado e alguns poucos restos das partículas do material enxertado. Na figura 6, observou-se a presença de tecido ósseo neoformado e partículas do material enxertado passando pelos processos de reabsorção e aposição ósseas. Entretanto, estas partículas ainda apresentavam tamanhos maiores que as observadas anteriormente.

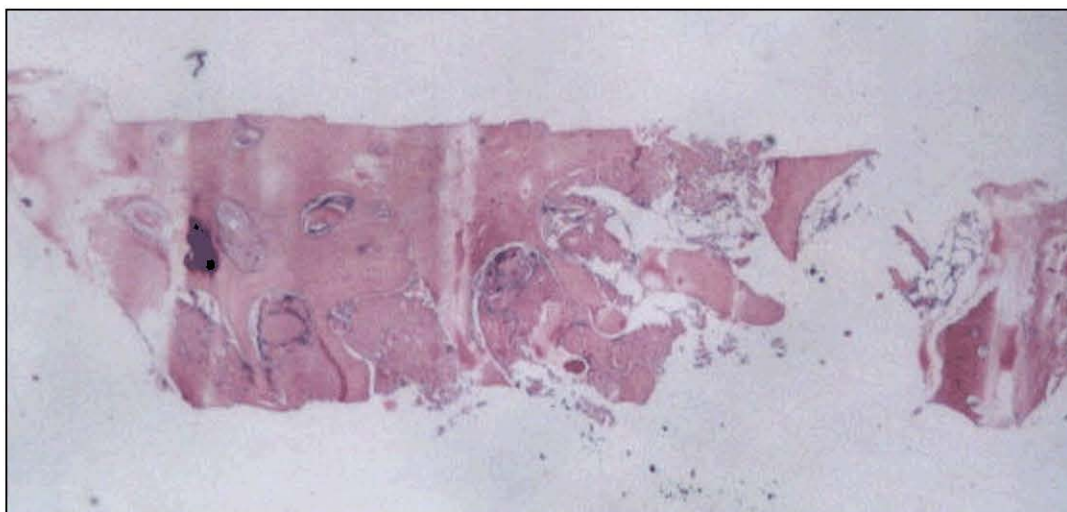


Figura 5 – Visão panorâmica (10X) do fragmento de enxerto autólogo após 6 meses.

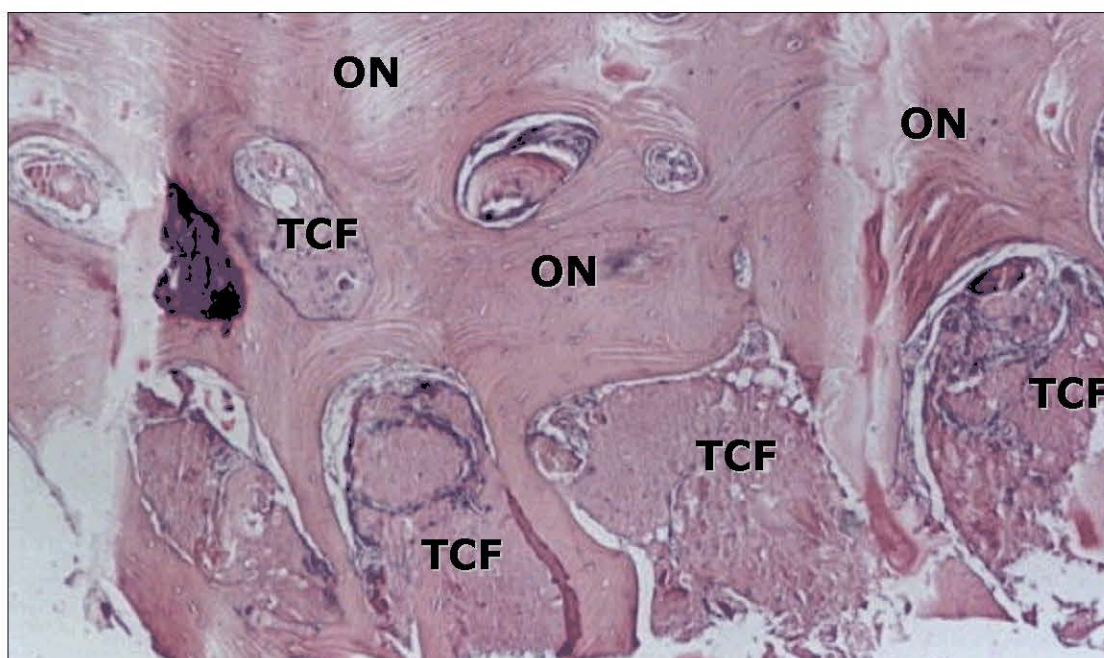


Figura 6 – Visão da figura 5 em maior aumento (25X). Osso neoformado (ON). Tecido conjuntivo fibroso (TCF).

Na figura 7, observou-se a região limite entre a cortical óssea pré-existente e o osso neoformado já não foi tão facilmente visualizada. Junto à região mais periférica do fragmento cirúrgico notou-se a presença de uma maior neoformação óssea. Esta última se encontrava distribuída para a região central e posterior do fragmento, entretanto nestas áreas observou-se uma maior presença de tecido conjuntivo fibroso do que na região periférica e anterior, onde a uma maior concentração de tecido ósseo neoformado. Na figura 8, pôde-se notar a presença de trabéculas de tecido ósseo neoformado, partículas do material enxertado em fases de reabsorção e aposição ósseas e tecido conjuntivo fibroso circundando os dois anteriores.

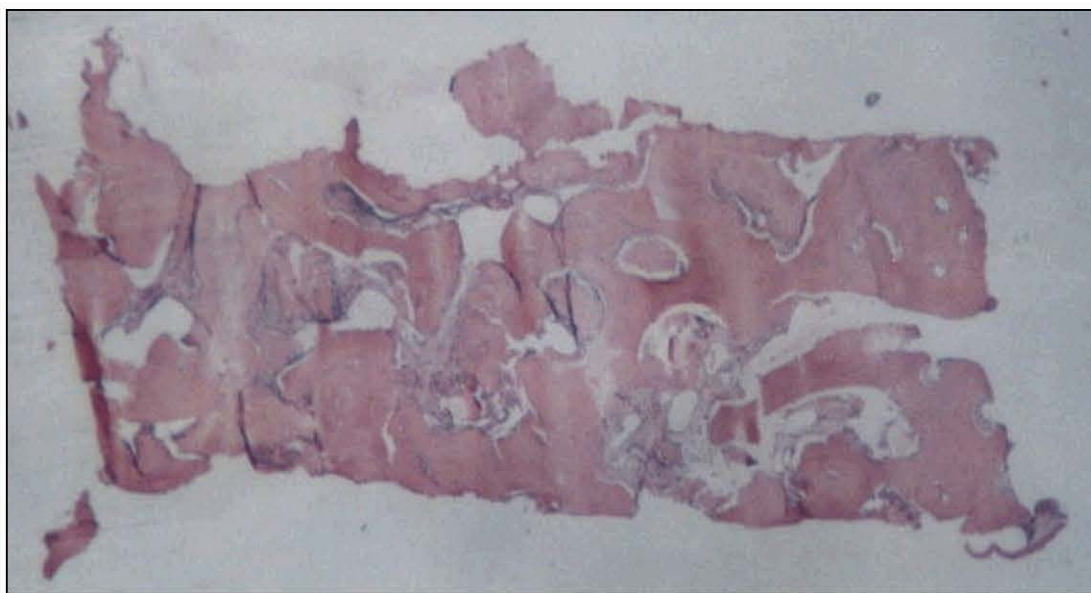


Figura 7 – Visão panorâmica (10X) do fragmento de enxerto autólogo após 11 meses.

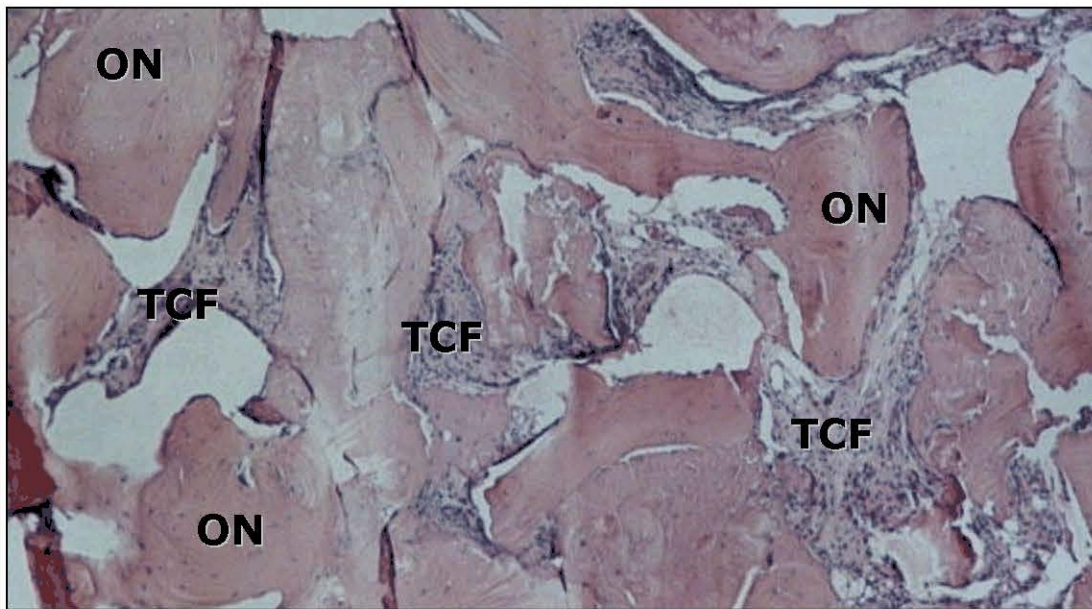


Figura 8 – Visão da figura 7 em maior aumento (25X). Osso neoformado (ON). Tecido conjuntivo fibroso (TCF).

Grupo da Associação BMP e Matriz Óssea Bovina:

Na porção periférica, o limite entre a porção anterior do fragmento, constituído por uma parede óssea pré-existente e a porção mais interior do mesmo foi facilmente identificado e, caracterizou-se pela presença de uma cortical bem nítida, que apresentava áreas de remodelação e neoformação óssea, tendendo ao crescimento a partir da cortical pré-existente em direção ao interior do fragmento. A porção interna do fragmento encontrou-se preenchida por partículas do material e tecido conjuntivo fibroso e algumas trabéculas de tecido ósseo neoformado.

Na figura 9 e 10, foi possível identificar a região limite entre a cortical óssea pré-existente, o osso neoformado e partículas do material enxertado, sendo que esta última se encontrava em pouca quantidade. A partir do tecido ósseo neoformado junto a cortical óssea pré-existente observou-se a presença de trabéculas ósseas neoformados e algumas poucas partículas do material enxertado que apresentavam processos de reabsorção e aposição óssea. Circundando estes tecidos, pôde-se observar a presença de tecido conjuntivo fibroso.

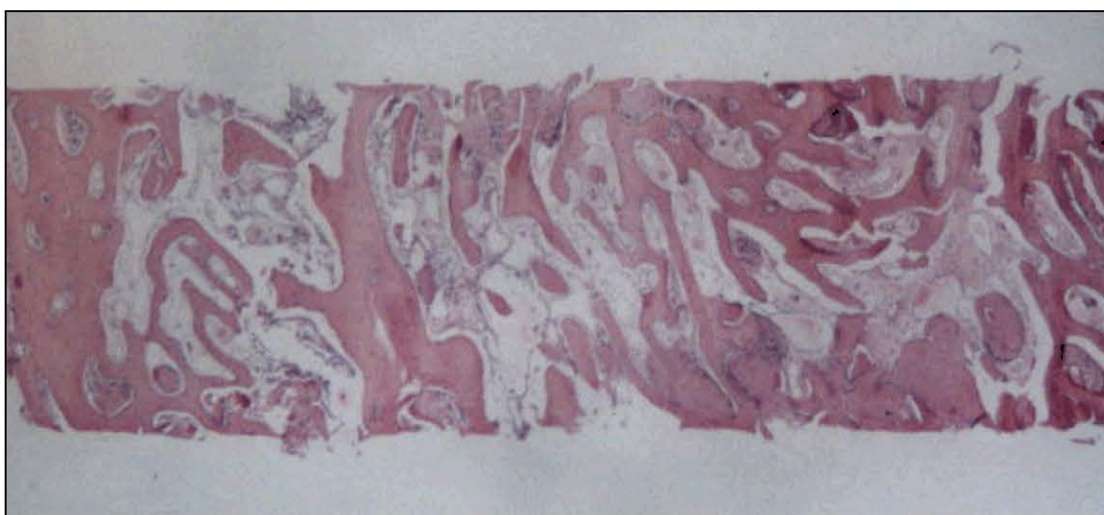


Figura 9 – Visão panorâmica (10X) do fragmento da associação matriz óssea bovina e BMP após 6 meses.

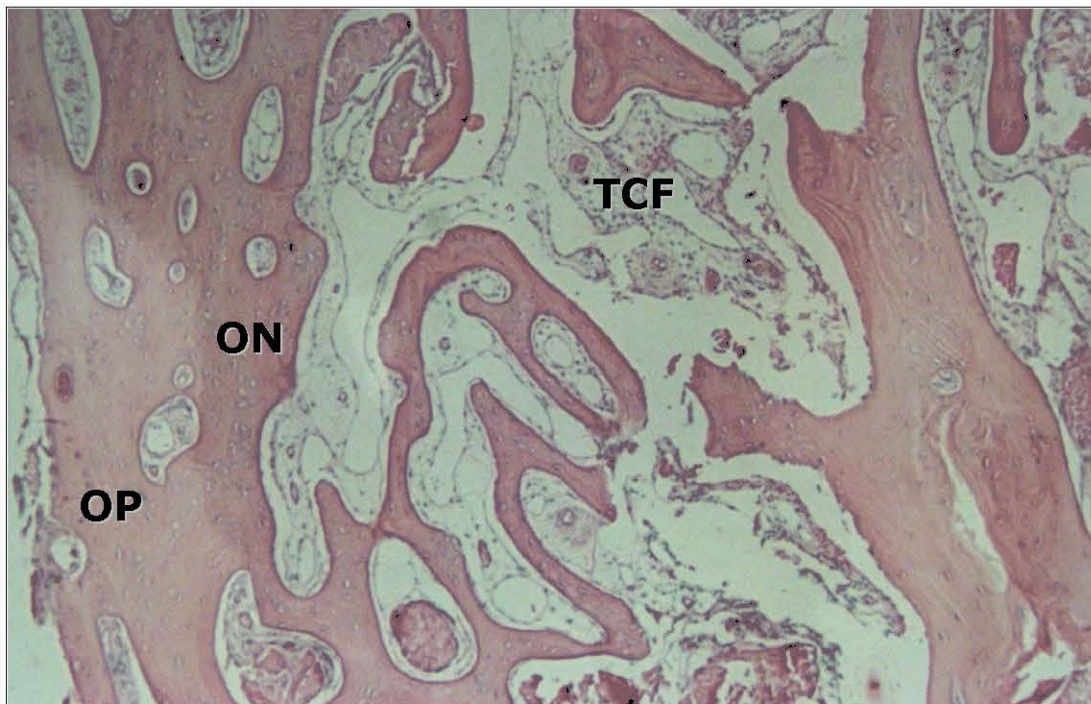


Figura 10 – Visão da figura 9 em maior aumento (25X). Osso neoformado (ON). Tecido conjuntivo fibroso (TCF). Osso primitivo (OP).

Na figura 11 e 12, observou-se algumas áreas de neoformação óssea e partículas, do material enxertado, distribuídas pelas regiões periféricas e centrais do fragmento cirúrgico. Este tecido ósseo neoformado e o material enxertado se encontrou circundado por tecido conjuntivo fibroso ricamente celularizado. Além disso, pôde-se observar a presença de trabéculas de tecido ósseo neoformado e partículas do material enxertado em processo de reabsorção e aposição ósseas. Circundando-as, observou-se a presença de tecido conjuntivo fibroso ricamente celularizado.

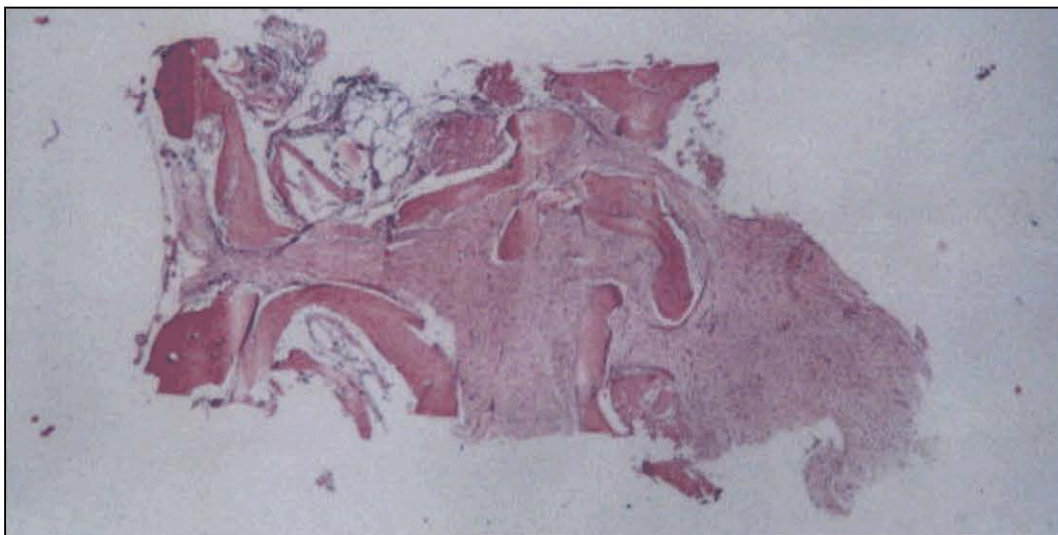


Figura 11 – Visão panorâmica do fragmento da associação matriz óssea bovina e BMP após 11 meses.

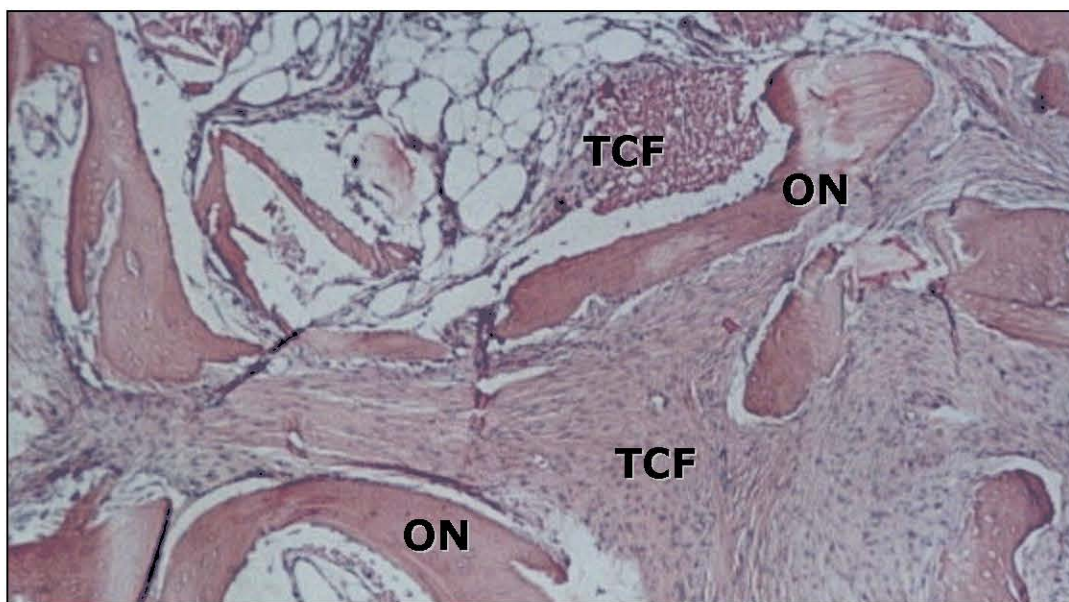


Figura 12 – Visão da figura 11 em maior aumento (25X). Osso neoformado (ON). Tecido conjuntivo fibroso (TCF).

6. DISCUSSÃO

A preocupação de avaliar o comportamento de materiais de preenchimento que substituam o osso autógeno na técnica de levantamento de seio maxilar é observada em uma série de trabalhos encontrados na literatura, como constatado na revisão realizada por Merkx *et al.* (2003).

No presente trabalho, a metodologia aplicada para obtenção do espécime ósseo através de biópsia do rebordo alveolar enxertado não comprometeu a inserção e estabilidade primária dos implantes. A mesma metodologia é aplicada por Matsumoto *et al.* (2002) que realizaram biópsias com broca tipo trefina em 10 pacientes submetidos à cirurgia reconstrutiva de rebordo alveolar, para análise histológica comparativa de áreas enxertadas com osso da crista ílica e sínfise mandibular.

Neste mesmo trabalho, Matsumoto *et al.* (2002) concluem que o período de quatro meses é suficiente para a incorporação do enxerto autógeno ao leito receptor. Além disso, Merkx *et al.* (2003), em revisão da literatura, relataram um período de reparação óssea variando de 4 a 12 meses entre a cirurgia de enxerto e a reabertura para colocação dos implantes, em casos preenchidos com matriz óssea bovina associada ou não a outros materiais de preenchimento. No presente estudo, o período mínimo de reabertura do enxerto foi de 6 meses, não comprometendo a integração do enxerto autógeno, o que corrobora com Matsumoto *et al.* (2002). Quanto as áreas preenchidas com matriz óssea bovina e BMP, não observou-se qualquer influência do tempo no processo de reparação

óssea, já que em casos com períodos 11 meses, pôde-se observar reparo ósseo ainda incompleto.

Misch (2000) relatou que pacientes diabéticos, bem como mulheres em período pós-menopausa sem reposição hormonal, exibem normalmente um padrão de formação óssea menor. Assim, com o objetivo de evitar fatores que influenciassem os resultados do estudo, foram incluídos no estudo apenas os pacientes que relataram, durante anamnese, a ausência de comprometimento hormonal.

Raghoobar *et al.* (1997), em estudo clínico, realizaram 81 cirurgias de levantamento de seio maxilar para reabilitação com implantes osseointegráveis, relatando em 28 casos a perfuração da membrana sinusal. Em todos os casos foi realizado o descolamento da membrana sem qualquer tratamento das perfurações, não havendo complicações sinusais ou perdas do enxerto.

Fugazzotto & Vlassis (2003) classificaram as perfurações da membrana sinusal e as possíveis formas de tratamento, relatando ausência de complicações e adequada reparação óssea do enxerto em 19 casos de levantamento de seio maxilar com perfuração da membrana sinusal.

No presente trabalho, dos 10 casos operados, apenas em 1 paciente houve perfuração da membrana sinusal bilateralmente, que foi suturada na parede lateral do seio maxilar, posicionando a perfuração longe da área enxertada. Neste caso, não foi observado radiograficamente imagem sugestiva de patologia sinusal, além de não haver relato de quadro de sinusite pré-operatória. O caso evoluiu sem qualquer complicação sinusal, porém no momento da reabertura constatou-se a ausência de formação óssea do lado preenchido com matriz óssea bovina associada a BMP, o que não deve ter relação com a

presença da perfuração da membrana sinusal, já que em outros casos com ausência de perfuração pôde-se observar situação semelhante.

Vários trabalhos têm relatado diferentes graus de reabsorção da matriz óssea bovina. Em alguns casos, a matriz óssea bovina parece ser rapidamente substituída por osso neoformado, enquanto em outros trabalhos, se observa pouca reabsorção lacunar, indicando lento processo de reabsorção, ou até mesmo ausência de reabsorção total. (Wheeler *et al.*, 1996; Storgard-Jensen *et al.*, 1996; Berglundh & Lindhe, 1997; Valentini *et al.*, 1998; Tong *et al.*, 1998).

Ewers *et al.* (2004), através de observação histológica em humano, relataram a presença de partículas de matriz óssea bovina após um período de 4,5 anos, sem qualquer sinal evidente de reabsorção.

No presente trabalho, pôde-se observar histologicamente, ausência de reabsorção total de partículas da matriz óssea bovina associada a b-BMP, no período de 5 a 11 meses.

Asprino (2003) relatou através de estudo histológico e histométrico em cães, que a neoformação óssea periimplantar, nos períodos de 21 e 42 dias, foi maior nos defeitos preenchidos com b-BMP do que nos defeitos preenchidos com osso autógeno e matriz óssea bovina, porém só houve diferença estatística significativa em relação ao grupo da matriz óssea bovina no período pós-operatório de 21 dias.

Costa Filho *et al.* (2001), em estudo com coelhos, avaliou o comportamento da presença de b-BMP quando associada ou não a matriz óssea bovina. Através de avaliação histológica e histomorfométrica, puderam concluir que a presença de b-BMP promoveu um efeito inibitório no processo de neoformação óssea.

Em outro trabalho, Groeneweld *et al.* (1999), em um estudo piloto, analisou histomorfometricamente a formação óssea em levantamento de seio maxilar em humanos, e concluiu que a associação de proteínas osteogênicas humanas com matriz óssea bovina, apresentou resultados pouco consistentes para aplicação clínica.

No presente estudo, pôde-se observar que nas áreas que foram preenchidas com matriz óssea bovina associada com proteína óssea morfogenética, observou-se uma menor quantidade de osso neoformado e uma estrutura óssea menos compacta, quando comparadas com o lado preenchido com enxerto autógeno. Além disso, a ausência de imagem radiopaca não permitiu a avaliação radiográfica da quantidade óssea neoformada, dificultando a seleção dos implantes. Mesmo com o aspecto clínico e radiográfico pouco favorável, em algumas áreas foi possível a colocação de implantes, o que foi justificado pela presença de rebordo alveolar remanescente capaz de promover estabilidade primária.

Segundo Brånemark *et al.* (1984), a exposição de implantes na cavidade sinusal não comprometeria o processo de osseointegração, da mesma forma que no presente estudo não se observou o comprometimento da osseointegração primária de implantes que foram instalados com exposição ao seio maxilar.

Mesmo assim, a indicação da técnica de levantamento de seio maxilar torna-se indispensável sempre que o rebordo alveolar remanescente se apresentar com altura óssea menor que 5mm, o que, de acordo com Misch (2000), tornaria o prognóstico pouco favorável à estabilidade primária dos implantes.

Visto que a b-BMP e a matriz óssea bovina, utilizadas no presente trabalho, têm aprovação para uso clínico e que, de acordo com

orientações do fabricante, a utilização da associação dos materiais é indicada, o propósito deste trabalho torna-se pertinente e de valiosa importância, já que a maioria dos trabalhos na literatura não utiliza a matriz óssea bovina e a b-BMP utilizadas neste trabalho.

Os resultados deste trabalho parecem demonstrar um comportamento pouco favorável quando comparado com o enxerto autógeno, mesmo não podendo afirmar categoricamente a presença de um efeito inibitório ou osteogênico da b-BMP quando associada a matriz óssea bovina.

Da mesma forma, Groeneweld *et al.* (1999), em análise histomorfométrica, relataram em seu trabalho que a resposta dos pacientes não ocorreu de forma homogênea. Estes resultados sugerem que certos fatores ainda desconhecidos afetariam negativamente o processo de indução óssea promovida pela BMP (Groeneweld & Burger, 2000). A dosagem das BMPs tem sido discutida, pois o custo das doses ideais requeridas poderiam ser um fator limitante no uso clínico, bem como as seqüelas biológicas inesperadas (Schmitt *et al.*, 1999). Assim, muitas questões ainda devam ser respondidas antes da BMP utilizada neste estudo ser introduzida em largo uso clínico. Estudos longitudinais mais abrangentes e com amostras maiores se fazem necessários, porém o potencial clínico do presente estudo não pode ser descartado, devendo-se considerá-lo como parte inicial de trabalhos futuros.

7. CONCLUSÕES

De acordo com a metodologia empregada e os resultados obtidos, pode-se concluir que:

1. O padrão clínico de formação óssea é melhor quando empregado o osso autógeno.
2. A associação de matriz orgânica bovina e BMP-b apresentou um padrão histológico com trabeculado ósseo menos compacto e menos organizado do que o osso autógeno.

8. REFERÊNCIAS*

1. Al Ruhaimi KA. Bone graft substitutes: a comparative qualitative histologic review of current osteoconductive grafting materials. ***Int J Oral Maxillofac Implants***. 2001; 16:105-114.
2. Alberti P. Applied Surgical Anatomy of The Maxillary Sinus. ***Otolaryngol Clin North Am***. 1976; 9:3.
3. Aldinger G, Herr G, Kusswetter W, Reis HJ, Thielemann FV, Holz U. Bone morphogenetic protein: a review. ***Int Orthop***. 1991; 15:169-77.
4. Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. ***Clin Oral Implants Res***. 1997; 2:117-24.
5. Bessho K, Kusumoto K, Fujimura K, Konishi Y, Ogawa Y, Tani Y & Iizuka T. Comparison of recombinant and purified human bone morphogenetic protein. ***Br J Oral Maxillofac Surg***. 1999; 37:2-5.
6. Bessho K, Tagawa T, Murata M. Comparison of bone matrix-derived bone morphogenetic proteins from various animals. ***J Oral Maxillofac Surg***. 1992; 50:496-501.

* De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada no modelo Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

7. Bessho K, Tagawa T, Murata M. Purification of bone morphogenetic protein derived from bovine bone matrix. **Biochem Biophys Res Commun.** 1989; 2:595–601.
8. Block MS, Kent JN. Maxillary sinus grafting for totally and partially edentulous patients. **J Assoc Dent Am.** 1993; 124:139-43.
9. Block MS, Kent JN. Sinus augmentation for dental implants: the use of autogenous bone. **J Oral Maxillofac Surg.** 1997; 55:1281-6.
10. Boyne PJ. Current developments with growth factors and bone proteins. **Dent Implantol Update.** 1999; 4:25-7
11. Boyne PJ. Fluorescence microscopy of alveolar bone healing. **Thesis.** Georgetown University Graduate School, 1961.
12. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. **J Oral Surgery.** 1980; 38:613.
13. Boyne PJ, Kruger GO. Fluorescence microscopy of alveolar bone repair. **Oral Surg.** 1962; 15:265-81.
14. Brånemark PI *et al.* An experimental and clinical study of osseointegrated implants penetrating the nasal cavity and maxillary sinus. **J Oral Maxillofac Surg.** 1984; 42:497-505.

15. Catone GA, Reimer BL, Mcneir D *et al*. Tibial autogenous cancellous bone as an alternative donor site in maxillofacial surgery: A preliminary report. **J Oral Maxillofac Surg**. 1992; 50:1258.
16. Chanavaz M. Maxillary sinus: anatomy, physiology, surgery, and bone grafting related to implantology--eleven years of surgical experience (1979-1990). **J Oral Implantol**. 1990; 3:199-209.
17. Chen P, Carrington JL, Hammonds RGJ, Reddi AH. Stimulation of chondrogenesis in limb bud mesoderm cells by recombinant human bone morphogenetic protein 2B (BMP-2B) and modulation by transforming growth factor beta 1 and beta 2. **Exp Cell Res**. 1991; 195:509-15.
18. Cordaro L. Bilateral Simultaneous Augmentation of the Maxillary Sinus Floor with Particulated Mandible. Report of a Technique and Preliminary Results. **Clin Oral Impl Res**. 2003; 14:201-6.
19. Costa Filho LC, Taga R, Taga EM. Rabbit bone marrow response to bovine osteoinductive proteins and anorganic bovine bone. **Int J Oral Maxillofac Implants**. 2001; 16:799-808.
20. de Groot J. Carriers that concentrate native bone morphogenetic protein in vivo. **Tissue Eng**. 1998; 4:337-41.
21. Ewers R *et al*. Histologic findings at augmented bone areas supplied with two different bone substitute materials combined with sinus floor lifting. Report of one case. **Clin Oral Impl Res**. 2004; 96:100.

22. Finn RA, Bell WH, Brammer JA. Interpositional "grafting" with autogenous bone and coralline hydroxyapatite. **J Maxillofac Surg.** 1980;3:217-27.
23. Fugazzotto PA, Vlassis J. A simplified classification and repair system for sinus membrane perforations. **J Periodontol.** 2003; 74:1534-41.
24. Geiger S, Pesh H. Animal and experimental studies of the healing around ceramic implants in bone lesions in the maxillary sinus region. **Deutsch Zahnaerztl Z.** 1977; 32:396.
25. Grillon GL, Gunther SF, Connole PW. A new technique for obtaining iliac bone grafts. **J Oral Maxillofac Surg.** 1984; 42:172-6.
26. Groeneveld EHJ, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. **European Journal of Endocrinology.** 2000; 142:9-21.
27. Groeneweld EHJ, Van Den Bergh JPA, Ten Bruggenkate CM, Tuinzing DB, Burger EH. Histomorphometrical analysis of bone formed in human maxillary sinus floor elevations grafted with OP-1 device, demineralized bone matrix or autogenous bone. Comparison with non-grafted sites in a series of case reports. **Clin Oral Impl Res.** 1999; 6:499-509.

28. Haas R *et al.* Bovine hydroxyapatite for maxillary sinus augmentation: analysis of interfacial bond strength of dental implants using pull-out tests. ***Clin Oral Impl Res.*** 1998; 9:117-22.
29. Haas R *et al.* Bovine hydroxyapatite for maxillary sinus augmentation: comparative histomorphometric findings in sheep. ***Clin Oral Impl Res.*** 1998; 9:107-16.
30. Hallman M, Sennerby L, Lundgren S. A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture. ***Int J Oral Maxillofac Implants.*** 2002;17:635-643.
31. Hammonds RG Jr, Schwall R, Dudley A, Berkemeier L, Lai C, Lee J, Cunningham N, Reddi AH, Wood WI, Mason AJ. Bone-inducing activity of mature BMP-2b produced from a hybrid BMP-2a/2bprecursor. ***MolEndocrinol.*** 1991;1:149-55.
32. Hising P, Bolin A, Branting C. Reconstruction of severely resorbed alveolar ridge crests with dental implants using a bovine bone mineral for augmentation. ***Int J Oral Maxillofac Implants.*** 2001; 16:90-97.
33. Hogan BLM. Bone morphogenetic proteins: multifunctional regulators of vertebrate development. ***Genes Dev.*** 1996; 10:1580-94.

34. Hürzeler MB *et al.* Maxillary sinus augmentation using different grafting materials and dental implants in monkeys. Evaluation of anorganic bovine-derived bone matrix. ***Clin Oral Impl Res.*** 1997; 8:476-86.
35. Jensen, O.T. & Greer, R. (1992) Immediate placement of osseointegrating implants into the maxillary sinus augmented with mineralized cancellous allograft and Gore-Tex: second-stage surgical and histological findings. In Laney, W.R. & Tolman, D.E., eds. ***Tissue Integration in Oral, Orthopedic & Maxillofacial Reconstruction***, pp. 321–333. Chicago: Quintessence.
36. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM, Hjørting-Hansen E, Melsen F, Ruyter IE, Nat R. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. ***Int J Oral Maxillofac Implants.*** 1996;11:55–66.
37. Karabuda C *et al.* Histological and clinical evaluation of 3 different grafting materials for sinus lifting procedure based on 8 cases. ***J Periodontol.*** 2001; 72:1436-1442.
38. Kent JN, Block MS. Simultaneous maxillary sinus floor bone grafting and placement of hydroxyapatite-coated implants. ***J Oral Maxillofac Surg.*** 1989; 47:238-42.
39. Koole R, Bosker H, Noorman van der Dussen F. Secondary autogenous bone grafting in cleft patients comparing mandibular

- (ectomesenchymal) and iliac crest (mesenchymal) grafts. **J Craniomaxillofac Surg.** 1989;17:28–30.
40. Kusiak JF, Zins JE, Whitaker LA. The early revascularization of membranous bone. **Plast Reconstr Surg** 1985;76:510.
41. Lane JM, Yasko AW, Tomin E, Cole BJ, Waller S, Browne M, Turek T, Gross J. Bone marrow and recombinant human bone morphogenetic protein-2 in osseous repair. **Clin Orthop.** 1999; 361:216–27.
42. Lin KY, Bartlett SP, Yaremchuk MJ, Fallon M, Grossman RF, Whitaker LA. The effect of rigid fixation on the survival of onlay bone grafts: An experimental study. **Plast Reconstr Surg** 1990;86:449–456.
43. Lindholm TS; Gao TJ. Functional carriers for bone morphogenetic proteins. **Ann Chir Gynaecol.** 1993; 82:3–12.
44. Lundgren S, Moy P, Johansson C, Nilsson H. Augmentation of the Maxillary Sinus Floor With Particulated Mandible: A Histologic and Histomorphometric Study. **Int J Oral Maxillofac Implants.** 1996; 11:760-766.
45. Magan A; Ripamonti U. Geometry of porous hydroxyapatite implants influences osteogenesis in baboons. **J Craniofac Surg.**1996; 7:71–8.

46. Marchena JM, Block MS, Stover JD. Tibial Bone Harvesting Under Intravenous Sedation: Morbidity and Patient Experiences. **J Oral Maxillofac Surg.** 2002; 60:1151-54.
47. Marx RE. The science of reconstruction. In: Bell WH (ed). **Modern Practice in Orthognathic and Reconstructive Surgery.** Philadelphia: Saunders, 1992:1449–1452.
48. Marx RE. Clinical application of bone biology to mandibular and maxillary reconstruction. **Clin Plast Surg.** 21:377, 1994
49. Marx RE, Saunders TR: Reconstruction and rehabilitation of cancer patients, in Fonseca R (ed): **Reconstructive Preprosthetic Oral and Maxillofacial Surgery.** Philadelphia, WB Saunders, 1986.
50. Matsumoto MA, Nary Filho H, Francischone CE, Consolaro A. Microscopic Analysis of Reconstructed Maxillary Alveolar Ridges Using Autogenous Bone Grafts form the Chin and Iliac Crest. **Int J Oral Maxillofac Implants.** 2002; 17:507-16.
51. McAllister BS *et al.* Eighteen-month radiographic and histologic evaluation of sinus grafting with anorganic bovine bone in the chimpanzee. **Int J Oral Maxillofac Implants.** 1999; 14:361-368.
52. Merkx MAW, Maltha JC, Stoelinga PJW. Assessment of the value of anorganic bone additives in sinus floor augmentation: a review of clinical reports. **Int J Oram Maxillofac Surg.** 2003; 32:1-6.

53. Misch C. Aumento do Osso para a Inserção do Implante: Soluções para o Enxerto Ósseo. In: MISCH C. **Implantes Dentários Contemporâneos**. São Paulo: Santos; 2000.
54. Misch C. Maxillary Sinus Augmentation for Endosteal Implants: Organized Alternative Treatment Plans. **Int J Oral Implantology**. 1987; 44:49-58.
55. Misch CM. Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement. **Int J Oral Maxillofac Implants**. 1997; 12:767-776.
56. Misch CM, Misch CE, Renik RR, Ismail YH. Reconstruction of maxillary alveolar defects with mandibular symphysis grafts for dental implants: A preliminary procedural report. **Int J Oral Maxillofac Implants**. 1992;7:360-366.
57. Morgensen C, Tos M. Quantitative Histology of the Maxillary Sinus, *RHINOLOGY*, v. 15, p. 129, 1977. *apud* Misch, C. Cirurgia para Levantamento do Seio Maxilar e Enxerto Sinusal. In: Misch, C. **Implantes Dentários Contemporâneos**, São Paulo, Santos, 2000.
58. Moss-Salentija, L. Anatomy and Embryology. In: Blitzler, A. *et al.* Surgery of the Paranasal Sinuses. Philadelphia, WB Saunders, 1985. *apud* Misch, C. Cirurgia para Levantamento do Seio Maxilar e Enxerto Sinusal. In: MISCH, C. **Implantes Dentários Contemporâneos**, São Paulo, Santos, 2000.

59. Moy PK, Lundgren S, Holmes RE. Maxillary sinus augmentation: histomorphometric analysis of graft materials for maxillary sinus floor augmentation. **J Oral Maxillofac Surg.** 1993; 51:857-62.
60. Pallesen L *et al.* Influence of Particle Size of Autogenous Bone grafts on the Early Stages of Bone Regeneration: A Histologic and Stereologic study in Rabbit Calvarium. **Int J Oral Maxillofac Implants.** 2002; 17: 498-506.
61. Piattelli M *et al.* Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: a histologic long-term report of 20 cases in humans. **Int J Oral Maxillofac Implants.** 1999; 14:835-840.
62. Piecuch J *et al.* Experimental ridge augmentation with porous hydroxyapatite implants. **J Dent Res.** 1983; 62:148.
63. Piecuch J. Augmentation of the atrophic edentulous ridge with porous replamineform hydroxyapatite (Interpore-200). **Dent Clin North Am.** 1986; 30:291.
64. Pinto LP, Brito JHM, Oliveira MG. Avaliação histológica do processo de reparo ósseo na presença da proteína morfogenética óssea (Gen-Pro®) associada com uma membrana biológica (Gen-Derm®). **Rev Bras Implantodont Prótese Implant.** 2003; 10:25-32.

65. Raghoobar GM *et al.* Augmentation of the maxillary sinus floor with autogenous bone for the placement of endosseous implants: A preliminary report. **J Oral Maxillofac Surg.** 1993; 51:1198-203.
66. Raghoobar GM, Vissink A, Reintsema H, Batenburg RHK. Bone grafting of the floor of the maxillary sinus for the placement of endosseous implants. **Brit J Oral Maxillofac Surg.** 1997; 35:119-125.
67. Reddi AH, Gay R. Transitions in collagen types during matrix-reduced cartilage bone and bone marrow formation. **Proc Natl Acad Sci.** 1977; 74:5589.
68. Reddi AH, Hascall VC. Changes in proteoglycan types during matrix-induced cartilage and bone development. **J Biol Chem.** 1978; 253:2429.
69. Reddi AH, Wientroub S, Muthukumaran N. Biologic principles of bone induction. **Orthop Clin N Am.** 1987; 2:207-212.
70. Reddi AH. Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. **Nat Biotechnol.** 1998; 3:247-52.
71. Ripamonti U. Delivery systems for bone morphogenetic proteins. A summary of experimental studies in primate models. **Ann Chir Gynaecol.** 1993; 82:13-25.

72. Ripamonti U & Reddi AH. Periodontal regeneration: potential role of bone morphogenetic proteins. ***Journal of Periodontal Research***. 1994, 29:225-235.
73. Rutherford RB, Sampath TK, Rueger DC, Taylor TD. Use of bovine osteogenic protein to promote rapid osseointegration of endosseous dental implants. ***Int J Oral Maxillofac Implants***. 1992; 7:297-301.
74. Sailer HF & Kolb E. Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) in cranio-maxillo-facial surgery. BMP in compromised surgical reconstructions using titanium implants. ***Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery***. 1994, 22:2-11.
75. Sampath TK; Reddi AH. Dissociative extraction and reconstitution of extracellular matrix components involved in local bone differentiation. ***Proc Natl Acad Sci USA***. 1981; 78:7599-603.
76. Sartori S *et al*. Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. ***Clin Oral Impl Res***. 2003; 14:369-372.
77. Schmitt JM, Hwang K, Winn SR, Hollinger JO. Bone morphogenetic proteins:An update on basic biology and clinical relevance. ***J Orthop Res***. 1999; 2:269-78.

78. Smiler DG *et al.* Sinus lift grafts and endosseous implants. Treatment of the atrophic posterior maxilla. ***Dent Clin North Am.*** 1992; 36:151-88.
79. Smith JD, Abramson M. Membranous vs endochondral bone autografts. ***Arch Otolaryngol.*** 1974;99:203-205.
80. Solheim E. Growth factors in bone. ***Int Orthop.*** 1998; 22:410-6.
81. Summers RB. A new concept in maxillary implant surgery: The osteotome technique. ***Compend Contin Educ Dent.*** 1994;15:152-162.
82. Tarnow DP *et al.* Histologic and clinical comparison of bilateral sinus floor elevations with and without barrier membrane placement in 12 patients: part 3 of an ongoing prospective study. ***Int J Periodontics Restorative Dent.*** 2000; 20:116-125.
83. Tatum H Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. ***Dent Clin North Am.*** 1986;30:207-229.
84. Terheyden, H., Jepsen, S., Vogeler, S., Tucker, M. & Rueger, D.C. (1997) Recombinant human osteogenic protein 1 in the rat mandibular augmentation model: differences in morphology of the newly formed bone are dependent on the type of carrier. ***Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.*** 1: 272-275.

85. Tong DC, Rioux K, Drangsholt M, Beirne OR. A review of survival rates for implants placed in grafted maxillary sinuses using meta-analysis. ***Int J Oral Maxillofac Implants***. 1998; 13:175-182.
86. Triplett RG, Schow SR. Autologous bone grafts and endosseous implants: complementary techniques. ***J Oral Maxillofac Surg***. 1996; 54:486-494.
87. Tuominen T. Native bovine bone morphogenetic protein in the healing of segmental long bone defects ***[dissertation]***. Oulu: Faculty of Medicine- University of Oulu; 2001.
88. Ulm CW, Solar P, Krennmair G, Matejka M, Watzek G. Incidence and suggested surgical management of septa in sinus-lift procedures. ***Int J Oral Maxillofac Implants***. 1995; 10:462-65.
89. Urist, M.R. (1965) Bone formation by autoinduction. ***Science***. 150: 893-899.
90. Urist MR et al. Preparation and bioassay of bone morphogenetic protein and polypeptide fragments. *Methods Enzymol*. 1987; 146:294. apud Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. ***Science***. 1965; 150:893.

91. Valentini P, Abensur DJ. Maxillary sinus grafting with anorganic bovine bone: a clinical report of long-term results. ***Int J Oral Maxillofac Implants***. 2003; 18:556-560.
92. Valentini P, Abensur D, Densari D, Graziani JN & Hämmerle C. Histological evaluation of Bio-OssA in a 2-stage sinus floor elevation and implantation procedure: A human case report. ***Clinical Oral Implants Research***. 1998, 9: 59–64.
93. Vassos D. Sinus bar implant. ***Journal of Oral Implantology***. 1981, 9:571.
94. Xiang W, Baolin L, Yan J, Yang X. The effect of bone morphogenetic protein on osseointegration of titanium implants. ***J Oral Maxillofac Surg***. 1993; 51:647-51.
95. Wang EA *et al*. Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. ***Proc Natl Acad Sci***. 1990; 87:2220–24.
96. Wang X *et al*. Tissue reactions to titanium implants containing bovine bone morphogenetic protein: a scanning electron microscopic investigation. ***Int J Oral Maxillofac Surg***. 1994; 23:115-19.
97. Wheeler SL, Holmes RE, Calhoun CJ. Six-year clinical and histologic study of sinus-lift grafts. ***Int J Oral Maxillofac Implants***. 1996; 11:26-34.

98. Winn SR, Uludag H, Hollinger JO. Carrier systems for bone morphogenetic proteins. ***Clin Orthop***. 1999; 367:95–106.
99. Wood RM, Moore DL. Grafting of the maxillary sinus with intraorally harvested autogenous bone prior to implant placement. ***Int J Oral Maxillofac Implants***. 1988;3:209–214.
100. Wozney JM & Rosen V. Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair. ***Clin Orthop***. 1998; 346:26–37.
101. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, Hewick RM, Wang EA. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. ***Science***. 1988; 242:1528–34.
102. Yalçın S, Yalçın F, Günay Y, Bellaz B, Önal S, Firatli E. Treatment of aggressive periodontitis by osseointegrated dental implants. A case report. ***Journal of Periodontology***. 2001, 72:411-416.
103. Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, Edelhoff D. Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss in combination with venous blood. A histologic and histomorphometric study in humans. ***Clin Oral Impl Res***. 2000; 11: 217–229.
104. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. ***J Orthop Trauma***. 1989; 3:192-95.

105. Zins EJ, Whitaker LA. Membranous versus endochondral bone: Implications for cranio-facial reconstruction. ***Plast Reconstr Surg*** 1983;72:778–786.
106. Zitzmann NU, Schärer P. Sinus elevation procedures in the resorbed posterior maxilla. Comparison of the crestal and lateral approaches. ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*** 1998;85:8–17.
107. Zhu H, Kavsak P, Abdollah S, Wrana JL, Thomsen GH. A SMAD ubiquitin ligase targets the BMP pathway and affects embryonic pattern formation. ***Nature***. 1999; 400:687–93.

9. ANEXOS



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO PARA PESQUISA CLÍNICA

VOLUNTÁRIO _____

As informações contidas neste prontuário foram fornecidas pelo orientador Prof. Dr. Renato Mazzonetto e/ou pelo aluno de mestrado Fabrício Moreira Serra e Silva, objetivando formar acordo, por escrito, mediante o qual o indivíduo, parte integrante da pesquisa, autoriza sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

I. TÍTULO DA PESQUISA

“Avaliação Clínica e Histológica da Eficácia de Enxerto Heterógeno Orgânico Bovino Associado à Proteína Óssea Morfogenética de Embrião Bovino em Cirurgia de Levantamento de Seio Maxilar”

II. PROPOSIÇÃO

O propósito dessa pesquisa é avaliar de forma comparativa o comportamento clínico e histológico da matriz óssea bovina associada a proteína óssea morfogenética de origem bovina, em relação ao osso autógeno, quando empregados como substitutos ósseos na técnica de levantamento do seio maxilar em humanos.

III. JUSTIFICATIVA

Com a introdução dos implantes osseointegrados, a reabilitação de pacientes edêntulos tem mostrado resultados previsíveis e com alto índice de sucesso, quando o volume e a densidade óssea são adequados para a estabilização dos implantes. Pacientes com edentulismo posterior de maxila, geralmente apresentam reabsorção óssea do processo alveolar e aumento da pneumatização do seio maxilar; tornando, assim, inviável o tratamento com implantes osseointegrados sem que haja uma restauração do volume ósseo perdido. Para isso, diversas técnicas de reconstrução têm sido relatadas para proporcionar quantidade e qualidade óssea adequada para a colocação dos implantes (Smiler *et al.*, 1992).

Em 1977, Tatum descreveu pela primeira vez a técnica de levantamento do seio maxilar (Smiler *et al.* 1992). Um dos objetivos desta técnica seria proporcionar a formação de osso vital com capacidade de promover a osseointegração dos implantes e suportar carga oclusal (Tarnow *et al.*, 2000).

Segundo Smiler *et al.* (1992), os critérios para o enxerto ideal são: não-tóxico, não-carcinogênico, fácil disponibilidade, resistência à infecção, e capaz de permitir inserção tecidual. Block & Kent (1993) também publicaram os critérios para o enxerto ideal: adequada formação óssea, boa estabilização para os implantes, baixo risco de infecção, alto nível de confiabilidade, fácil disponibilidade e baixa antigenicidade.

Enxertos ósseos e substitutos ósseos têm sido usados no levantamento de seio maxilar, com graus variados de sucesso. O osso autógeno é sem dúvida, ainda hoje, o padrão ideal de enxerto. A taxa de sucesso dos enxertos autógenos varia de 90 a 100% (Kent & Block, 1989; Raghoobar *et al.*, 1993). Porém, a morbidade da área doadora e a quantidade limitada de enxerto de áreas intrabuciais, tornam muitas vezes o procedimento pouco confortável para o paciente. As áreas doadoras extrabuciais, mesmo proporcionando uma maior quantidade de enxerto, estão sempre associadas a uma maior morbidade e complicações (Younger & Chapman, 1989).

Smiler *et al.* (1992) relatam que o osso seco congelado desmineralizado tem propriedades osseocondutoras, mas não osseointegradora. Chanavaz (1990) concluiu que o osso heterógeno fresco deve ser evitado, devido ao risco de contaminação, como também pela pouca qualidade do osso resultante. Comparado ao enxerto autógeno, o enxerto homogêneo tem baixo potencial osteogênico, mas em combinação com barreira de membranas tem demonstrado resultados previsíveis (Jensen & Greer, 1992). Quando o osso homogêneo se apresenta na forma desmineralizada, o substrato orgânico contém proteínas ósseas. Estas proteínas induzem as células mesenquimais a se diferenciarem em osteoblastos (Urist, 1965). Porém, quando utilizado o osso homogêneo desmineralizado isoladamente a formação óssea é imprevisível (Block & Kent, 1993).

Em 1965, Urist demonstrou que algumas proteínas, extraídas do osso e implantadas em áreas sem a presença de tecido ósseo, induziam a formação de tecido cartilaginoso e osso. Por isso a denominação proteína óssea morfogenética (BMP). Desde então, as BMPs têm sido clonadas e sua atividade osteogênica caracterizada (Wozney *et al.*, 1988). Os resultados destas pesquisas demonstraram que a BMP-2 recombinante humana tem a capacidade de induzir a formação de osso e reparar defeitos ósseos (Wang *et al.*, 1990; Hammonds *et al.*, 1991; Cox *et al.*, 1991; Wozney *et al.*, 1992).

Rutherford *et al.* (1992), em estudo com macacos, mostraram que a proteína óssea morfogenética bovina (BMP-b) promove maior contato ósseo com implantes colocados imediatamente à exodontia. Da mesma forma, Wang *et al.* (1994)

verificaram que a BMP-b quando aplicada em cães diminuía o período para se obter a osseointegração de implantes osseointegráveis. Em estudo com humanos, Sailer & Kolb (1996) observaram um menor índice de insucesso com implantes inseridos em situações pouco favoráveis a osseointegração quando associados a BMP-b.

As proteínas ósseas morfogenéticas requerem um material carreador. Este material serve como um sistema de liberação gradativa para a BMP e como matriz para a condução e deposição do tecido ósseo neoformado (Ripamonti, 1993; Ripamonti & Reddi, 1994). A hidroxiapatita porosa tem sido utilizada como um dos carreadores de BMP (Ripamonti, 1993).

A matriz óssea bovina possui capacidade osteocondutora, promovendo um arcabouço para a deposição óssea (Hurzel *et al.*, 1997; Valentini *et al.*, 1998). Em estudo com humanos, Piattelli *et al.* (1999) utilizaram a matriz óssea bovina como substituto ósseo em levantamento de seio maxilar, observando a formação de volume ósseo adequado para inserção dos implantes osseointegráveis. Terheyden *et al.* (1997), em estudo com ratos, mostraram as vantagens da associação de matriz óssea bovina e proteína óssea morfogenética na formação óssea em reconstruções de mandíbula. Assim, a associação de materiais osteocondutores e osteoindutores parece otimizar a formação óssea, sendo necessária a avaliação da sua aplicação clínica.

II. PROCEDIMENTO DO EXPERIMENTO

Primeiramente, será realizado um planejamento reverso dos casos, através de encerramento diagnóstico para confecção de guia radiográfico e cirúrgico. Este guia terá a finalidade de determinar a extensão do levantamento do seio maxilar, bem como a quantidade necessária de enxerto, através da determinação do eixo de inserção e do comprimento dos implantes.

No primeiro estágio cirúrgico, será utilizado o protocolo medicamentoso pré-operatório com 1g de amoxicilina, 4mg de dexametasona e 500mg de dipirona sódica, empregado uma hora antes do procedimento cirúrgico. Em pacientes alérgicos a amoxicilina será utilizado como segunda escolha 600mg de clindamicina.

Após anti-sepsia intrabucal com clorexidina 0,2% e extrabucal com P.V.P.I. tintura, os pacientes serão submetidos à anestesia bilateral dos nervos alveolares superiores posteriores e médios, e anestesia infiltrativa complementar na região de gengiva inserida da crista alveolar, utilizando lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000.

Serão realizadas, uma incisão na crista do rebordo e duas incisões relaxantes, preservando a nutrição do retalho e a estética das papilas. O retalho muco-periosteal será descolado, promovendo acesso à parede lateral do seio maxilar. Com uma broca esférica nº 10 em baixa rotação, a parede lateral do seio será progressivamente desgastada, seguindo um contorno oval, até a membrana do seio maxilar ser evidenciada. Utilizando curetas não cortantes e com angulações apropriadas, a membrana do seio será cuidadosamente descolada e levantada, até a extensão desejada. A cavidade será tamponada com gaze úmida e o mesmo procedimento será realizado na região contra-lateral.

O enxerto ósseo autógeno será doado da região retro-molar. Após anestesia regional do nervo alveolar inferior, bucal e lingual, e anestesia infiltrativa complementar na região de fundo de vestibulo, uma incisão sobre a linha oblíqua e descolamento de retalho muco-periosteal serão realizados. Com uma broca troco-cônica cirúrgica nº 700 sob irrigação abundante com soro fisiológico, a extensão do

enxerto será delineada. Com ajuda de cinzéis espátula, o bloco ósseo será destacado e armazenado em solução fisiológica. A área doadora será suturada com fio Cat-Gut cromado 4-0. O bloco ósseo será particulado, utilizando particulador manual.

Após a remoção do tampão de gaze, o preenchimento da cavidade criada sob a membrana do seio será realizado de um lado com enxerto ósseo autógeno, e do outro lado com a matriz óssea bovina associada à BMP, constituindo o grupo teste. O retalho muco-periosteal será reposicionado e suturado com fio Cat-Gut cromado 4-0.

No pós-operatório, um protocolo medicamentoso com 500mg de amoxicilina de 8 em 8 horas durante 7 dias, 200mg de celecoxib de 12 em 12 horas durante 5 dias, e 500mg de dipirona sódica será empregado, seguindo a substituição por 300mg de clindamicina de 6 em 6 horas em caso de pacientes alérgicos. Será mantida também, compressa de gelo extrabucal sobre as áreas operadas, e seções de anti-sepsia intrabucal com dois bochechos diários de clorexidina 0,12% a partir do segundo dia de pós-operatório.

Após um período de 6 meses, será realizada a cirurgia para instalação dos implantes seguindo o mesmo protocolo medicamentoso da primeira cirurgia. Após anestesia da região, uma incisão em rebordo estendida para palatina, com relaxantes na vestibular, será realizada para acesso ao rebordo e região da janela óssea criada no primeiro estágio cirúrgico. Neste momento, será realizada a avaliação clínica trans-operatória na região da janela cirúrgica, procurando observar o aspecto completo ou incompleto de formação óssea. Após a avaliação clínica trans-operatória e, previamente a instalação dos implantes, será realizada, por meio de uma broca trefina de 2mm em baixa rotação, a coleta de um espécime ósseo na área da janela óssea criada no primeiro estágio cirúrgico, adjacente ao eixo de inserção dos implantes, sendo armazenado em formol a 10% tamponado.

Após coleta do espécime, implantes osseointegrados (Master Porous – Conexão Sistema de Prótese – São Paulo-Brasil) serão colocados, seguindo o planejamento reverso através do guia cirúrgico e o protocolo do sistema. Quando não houver formação óssea adequada, mas o rebordo remanescente se apresentar capaz de proporcionar estabilidade primária dos implantes, os mesmos serão instalados com simultânea colocação de novo enxerto autógeno na região do seio maxilar. Quando o rebordo remanescente não apresentar condições favoráveis para estabilidade dos implantes, novo enxerto autógeno será proposto e, quando este novo procedimento não for conveniente para o paciente, o planejamento protético será alterado.

V. DESCONFORTO OU RISCOS ESPERADOS

Espera-se que alguns pacientes possam relatar um desconforto doloroso inerente à técnica cirúrgica.

VI. BENEFÍCIOS DO EXPERIMENTO

Os benefícios estão diretamente relacionados com as vantagens do tratamento protético com implantes osseointegrados. Através de técnica cirúrgica pouco invasiva e

de mínima morbidade para o paciente, a área de rebordo atrófico será reconstruído de forma a possibilitar a adequada inserção e estabilidade dos implantes osseointegrados.

VII. INFORMAÇÕES

O voluntário tem a garantia de que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à pesquisa.

Também, os pesquisadores supra-citados assumem o compromisso de proporcionar informações atualizadas obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a participação do indivíduo no experimento.

Os materiais e, ou dados coletados, ficarão à disposição dos sujeitos de pesquisa, sendo preservada a identidade dos mesmos.

VIII. RETIRADA DO CONSENTIMENTO

O voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo e assim do grupo de amostra.

IX. CONSENTIMENTO INFORMADO

Eu, _____
certifico que tenho lido as informações acima e suficientemente esclarecido(a) de todos os ítems pelo Prof. Dr. Renato Mazzonetto e/ou Fabrício Moreira Serra e Silva, estou plenamente de acordo com a realização do experimento. Assim, eu autorizo a execução da pesquisa, exposta acima, em mim.

Piracicaba, ____ de _____ de 2002.

NOME (*legível*): _____ R.G.: _____

ASSINATURA: _____

ATENÇÃO: A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisa da FOP – UNICAMP, endereçado a Av. Limeira, 901 –Caixa Postal 52, CEP 13414-900, na cidade de Piracicaba/SP.



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de pesquisa "Avaliação Clínica da Eficácia de Enxerto Heterógeno Orgânico Bovino Associado à Proteína Óssea Morfogenética de Embrião Bovino em Cirurgia de Levantamento de Seio Maxilar. Análise Histológica e Histomorfométrica", protocolo CEP nº **194/2003**, dos Pesquisadores **Fabrício Moreira Serra e Silva** e **Renato Mazzonetto**, está de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde - MS e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia - UNICAMP.

We certify that the research project "Clinical Evaluation of the Effectiveness of Organic Bovine-Derived Bone Matrix Associated to the Bone Protein Morphogenetic of Bovine Embryo in Surgery of Sinus Maxillary Augmentation. Histological and Histomorphometric Analysis", register number **194/2003**, of **Fabrício Moreira Serra e Silva** and **Renato Mazzonetto**, is in agreement with the recommendations of 196/96 Resolution of the National Health Committee - Brazilian Health Department and was approved by the Research Ethics Committee of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas - UNICAMP.

Piracicaba - SP, Brasil, May 10 2004

Cynthia Machado Tabchoury
Profa. Dra. Cynthia Pereira Machado Tabchoury
Secretaria
CEP/FOP/UNICAMP

Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior
Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP